

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1945

THESE

N°

214

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Jean BERROD

Interne de l'Hôpital de l'Institut Pasteur

Né le 12 Février 1920, à Laon (Aisne).

Présentée et soutenue publiquement le..... 19..

22 MARS 1945

LA PÉNICILLINE

SES INDICATIONS

SES RÉSULTATS EN THÉRAPEUTIQUE

Président ; M. Léon BINET, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, rue Deparcieux, 29

1945

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **BERROD.**

Prénom : **Jean.**

Date de Soutenance :

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque).

BERROD (Jean). — La Pénicilline. Ses indications. Ses résultats en thérapeutique. — Paris, Imp. R. Foulon, 1945, in-8°, 182 p., 3 fig.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1945, N°).

BERROD (Jean). — La Pénicilline. Ses indications. Ses résultats en thérapeutique. — Paris, Imp. R. Foulon, 1945, in-8°, 182 p., 3 fig.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1945, N°).

BERROD (Jean). — La Pénicilline. Ses indications. Ses résultats en thérapeutique. — Paris, Imp. R. Foulon, 1945, in-8°, 182 p., 3 fig.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1945, N°).

BERROD (Jean). — La Pénicilline. Ses indications. Ses résultats en thérapeutique. — Paris, Imp. R. Foulon, 1945, in-8°, 182 p., 3 fig.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1945, N°).

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1945

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

par

Jean BERROD

Interne de l'Hôpital de l'Institut Pasteur

Né le 12 Février 1920, à Laon (Aisne).

Présentée et soutenue publiquement le..... 19..

LA PÉNICILLINE

SES INDICATIONS

SES RÉSULTATS EN THÉRAPEUTIQUE

Président : M. Léon BINET, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, rue Deparcieux, 29
1945



DOYENS HONORAIRES :

MM. H. Roger, Balthazard, Roussy et Tiffeneau

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Bar, Basset, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chiray, Claude, Clerc, A. Couvelaire, Cunéo, Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lenormant, Marion, Mulon, Ombrédanne, H. Roger, Roussy, Sannié, Sébilleau, Sézary, Tanon et Tiffeneau.

DOYEN BAUDOUIN

ASSESEUR LEON BINET

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	BROCQ.
	CADENAT.
	MONDOR.
	QUENU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.).
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	LEVY-VALENSI.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Cliniques médicales	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	HARVIER.
	P.-VALLERY-RADOT.
Clinique médicale propédeutique	VILLARET.
Clinique de Neuro-chirurgie	VINCENT (Cl.).
Cliniques obstétricales	LANTUEJOUL.
	LEVY-SOLAL.
	PORTES.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique de la Tuberculose	TROISIERS.
Clinique urologique	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LIAN.
Histologie	CHAMPY.

Hydrologie thérapeutique et climatologie	MM.
Hygiène et clinique de la première enfance	BESANÇON (Justin).
Hygiène et médecine préventive	CATHALA.
Médecine légale	JOANNON.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	DUVOIR.
Pathologie chirurgicale	BRUMPT (E.).
Pathologie expérimentale et comparée	PETIT-DUTAILLIS.
Pathologie médicale	BENARD (Henri).
Pathologie et thérapeutique générales	CHABROL.
Pharmacologie et matière médicale	BAUDOUIN.
Physiologie	HAZARD.
Physique médicale	BINET (Léon).
Technique chirurgicale	STROHL.
Thérapeutique	MOULONGUET.
	AUBERTIN.

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (*Physique médicale*), GAILLARD (*Parasitologie*),
 GIROUD (*Histologie*), JAYLE M. (*Chimie médicale*),
 LAROCHE G. (*Médecine générale*), OLIVIER (*Anatomie*), VERNE (*Histologie*).

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
Anatomie	CORDIER.	Médecine générale . . .	DE GENNES.
	N...		HAGUENAU.
Anatomie pathologique .	DELARUE.		LELONG.
	Mlle GAUTHIER- VILLARS.		LENEGRE.
Bactériologie . .	BONNET.		MARCHAL.
Chimie médicale .	N...		MOLLARET.
	AMELINE.		MOUQUIN.
	FEVRE.	Médecine légale .	SOULIE.
	FUNCK-		DESOLLIE.
	BRENTANO.		DIGONNET.
Chirurgie générale . . .	MENEGAUX.	Obstétrique . . .	LACOMME.
	PATEL.		SUREAU.
	SICARD.		N...
	N...	Ophtalmologie . .	RENARD.
	N...	Oto-rhino-	
	N...	laryngologie . .	HALPHEN.
	N...	Parasitologie . .	LAVIER
Histologie	BULLIARD.	Parasitologie	
Hydrologie	N...	coloniale	N...
Hygiène	N...	Pathologie	
	BARIETY.	expérimentale .	LEMAIRE.
	BERNARD (Et.).	Pharmacologie .	Mlle J. LEVY.
	BOULIN.		N...
Médecine générale	BROUET.	Physiologie . . .	RICHE.
	CACHERA.		N...
	COSTE.	Physiologie	
	DELAY.	médicale	DESGREZ (H.).
	GARCIN.	Thérapeutique .	TURPIN.
		Urologie	COUVELAIRE.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (*Chirurgie générale*), HUGUENIN (*Anatomie pathologique*),
LE LORIER (*Obstétrique*), PIEDELIEVRE (*Médecine légale*),
VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT.

Clinique chirurgicale .	} MM. GATELLIER. DE GAUDART D'ALLAINES.	Clinique médicale	} MM. ALAJOUANINE. CHEVALLIER. LAROCHE Guy. MOREAU.
Clinique obstétricale . .	ECALLE.	Clinique urologique . . .	FEY.

V. — CHARGES DE COURS

Puériculture . . .	MM. N...	Stomatologie . . .	MM. DECHAUME.
Radiologie	LEDOUX- LEBARD.		

Secrétaire de la Faculté	MM. J. MOREL.
Secrétaire-adjoint	M. BRISSIAUD.

Bibliothécaire en Chef ..	A. HAHN.
Bibliothécaires	Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les
opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être
considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner
aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MA GRAND-MERE

*En témoignage de grande
affection.*

A MON PERE

*Un exemple pour moi de
travail, de droiture et d'énergie.*

A MA MERE

*Dont la tendre sollicitude me
fut toujours le meilleur des en-
couragements.*

A MES ONCLES

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEON BINET

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin de l'Hôpital Necker

Membre de l'Académie de Médecine

Membre de l'Académie des Sciences

Commandeur de la Légion d'Honneur

*Il a bien voulu nous faire
le grand honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.*

A MES JUGES

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

1939 - 1944

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHEVALLIER.

MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT.

MONSIEUR LE PROFESSEUR PORTES.

MONSIEUR LE DOCTEUR MILIAN.

MONSIEUR LE DOCTEUR RIVET.

MONSIEUR LE DOCTEUR TOUPET.

MONSIEUR LE DOCTEUR LAFFAILLE.

MESSIEURS THIEFFRY ET FAULON

A MONSIEUR J. TREFOUEL

Directeur de l'Institut Pasteur
Membre de l'Académie de Médecine

A MONSIEUR LE DOCTEUR RENE MARTIN

Médecin-Chef de l'Hôpital de l'Institut Pasteur

*Ils ont bien voulu nous ac-
cueillir à l'Hôpital Pasteur.*

*Qu'ils trouvent ici l'expression
de notre grande et très respec-
tueuse reconnaissance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR LAFFAILLE

Chef de Service à l'Institut Pasteur

Il nous a témoigné, au cours de nos études médicales, une sympathie toujours agissante et prodigué les ressources de sa haute compétence.

Nous le prions d'agréer l'assurance de notre respectueuse affection et de notre entière reconnaissance.

AUX SŒURS HOSPITALIERES
DE SAINT-JOSEPH-DE-CLUNY

*Nos collaboratrices de tous les
instants dont nous avons tou-
jours admiré le dévouement
éclairé à l'égard de nos mala-
des.*

A MES AMIS
DE L'INTERNAT DE L'HÔPITAL DE L'INSTITUT PASTEUR

A TOUS LES MIENS

A MES CAMARADES DES CHANTIERS DE JEUNESSE

A TOUS MES AMIS

AVANT-PROPOS

Nous avons le devoir d'exposer à propos de ce travail l'inspiration dont il relève.

La naissance d'un nouvel anti-infectieux ne pouvait laisser indifférents ni l'Institut Pasteur de Paris, ni son éminent et très savant Directeur, M. TREFOUEL, qui en 1935 a mis en évidence le principe actif des dérivés azoïques.

Aussitôt donc qu'il est question en France de la Pénicilline, on se met à Pasteur en rassemblant les documents, en mesure d'instituer une vaste enquête. Le Docteur René MARTIN qui dirige l'important hôpital de l'Institut s'empresse de faire procéder à de multiples études et aux expériences les plus variées.

C'est dans cette atmosphère d'active curiosité que nous nous sommes trouvé lorsqu'après notre admission dans le service de Monsieur le Docteur René MARTIN, il nous fut donné de connaître ses recherches et tous les travaux auxquels il avait associé, entre autres collaborateurs, Monsieur le Docteur SUREAU. De là sortit l'idée de la présente thèse.

Que Monsieur le Docteur René MARTIN, qui nous a si souvent guidé avec sa compétence hautement reconnue et prodigué les plus précieux conseils, reçoive ici le témoignage particulier de notre gratitude. Nous y joignons, pour Monsieur le Docteur SUREAU, toujours d'une inlassable complaisance, nos sentiments reconnaissants.

INTRODUCTION

Dans la découverte scientifique, à côté du rôle essentiel de l'intuition, interviennent parfois d'autres facteurs secondaires parmi lesquels il faut compter le hasard.

L'histoire des sciences relate des cas assez nombreux, où celui-ci a joué un rôle important, en attirant l'attention des observateurs curieux sur des faits insolites et accidentels.

N'est-ce pas ainsi que naquirent la T. S. F., le carbure de calcium, la dynamo génératrice de mouvements ?

Dans l'ordre médical, la théorie des vitamines ne fut-elle pas suggérée à EIJKMANN par une circonstance fortuite qui, à Java, avait réuni sous les yeux du médecin, soldats et volailles également atteints du Béri-Béri ?

Mais encore faut-il que ses connaissances permettent à l'observateur de « remarquer » le phénomène qui s'offre, gros de promesses intéressantes : « Le hasard, a dit PASTEUR, ne favorise que les esprits préparés ». Et en outre faut-il, pour exploiter les premières données obtenues, s'astreindre à de longues et patientes recherches au cours desquelles souvent la découverte initiale s'amplifie et montre toute sa fécondité.

L'histoire de la Pénicilline, de date toute récente encore, et, sans doute, susceptible de révélations nombreuses, illustre à son tour ces remarques sur la genèse des inventions.

Un heureux concours de circonstances, dont nous

allons parler dans un instant, a déterminé, en effet, l'apparition de ce produit et fait penser à en utiliser les propriétés dans la thérapeutique anti-infectieuse. Celles-ci se sont montrées particulièrement intéressantes et de nombreuses expériences l'ont prouvé.

C'est dans les pays anglo-saxons que naquit le problème pénicillé, qu'ont été entreprises les premières expériences, et institués les premiers traitements. La France, à l'Institut Pasteur de Paris principalement, n'en a pas moins ravaillé la question depuis près d'un an, et fait des essais thérapeutiques des plus intéressants.

1935, fut une année sensationnelle avec la naissance de l'ère sulfamidée; alors que l'arsenal thérapeutique anti-infectieux avait recours à une vaccination inefficace dans bien des cas, à un salicylate de soude ou une urotropine, bien souvent défailants, et à un sérum antiméningococcique, dont l'effet diminuait sans cesse, une arme puissante avait raison, dans le monde entier et dans un temps record, d'une blennorragie ou d'un érysipèle de la face.

1940, qui vit les premiers essais thérapeutiques de la Pénicilline, favorisés d'ailleurs par les événements de guerre, n'en fut pas moins aussi marquante que sa devancière.

Nous voudrions simplement indiquer ici l'état actuel de la question et contribuer par quelques observations aux études qui la concernent.

Nous essaierons dans une première partie de montrer ce que nous savons actuellement du produit en lui-même d'après les expériences de laboratoire, auxquelles sa découverte a donné lieu.

Dans une deuxième partie clinique nous étudierons les affections dans lesquelles ce produit peut être utilisé avec succès, en nous référant aux observations cliniques chaque fois qu'il nous sera possible de le faire.

PREMIERE PARTIE

LA SUBSTANCE

CHAPITRE I

DÉCOUVERTE DE LA PENICILLINE

Alors que la plupart des anti-infectieux connus jusqu'alors étaient des produits synthétiques, nés exclusivement de découvertes humaines, et parmi eux, citons les arsenicaux, les dérivés de la quinoléine, les sulfamides, enfin — la nature cette fois, par un juste retour des choses fournit à l'homme une substance douée de très fortes propriétés antimicrobiennes et sécrétée par la plus banale des moisissures : le *Pénicillium notatum*, espèce voisine du fin duvet recouvrant nos fromages (roquefort) et feutrant les citrons en décomposition.

On avait déjà constaté que la concurrence d'espèces cultivées dans un même milieu biologique donne des résultats parfois favorables parfois défavorables ; et ceci à tous les étages de l'échelle biologique et botanique.

De nombreux essais furent pratiqués pour utiliser l'ac-

tion heureuse et traiter des affections microbiennes par des extraits d'autres microorganismes.

Si on note, il est vrai, l'influence néfaste du staphylocoque renforçant le bacille de Pfeiffer et son rôle déterminant dans la grippe provoquée par ce dernier, on reconnaît en revanche plusieurs cas de concurrence favorable : celle de la pyocinase et de la staphylolosine, toxines secrétées respectivement par le bacille pyocyanique et le Staphylocoque doré, inhibant la bactérie charbonneuse (FORTINEAU 1910).

Dans le domaine botanique un champignon de bois (*Sparassis ramosa*) produit un antiseptique phénolique (le Sparassol) qui empêche la croissance de l'éponge domestique.

Malgré ces faits et ces recherches, ce n'est qu'en septembre 1928 que sir Alexander FLEMING étudiant les variations de cultures de Staphylocoques sur des plaques de gélose, s'aperçut que certaines de celles-ci avaient été contaminées par une moisissure. Or au voisinage de celle-ci on voyait la plupart des colonies microbiennes devenir vitreuses et se lyser.

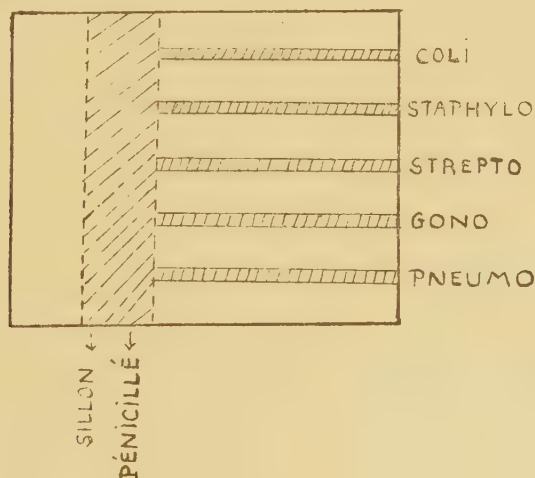
De même, sur des cultures servant à étudier les germes des voies respiratoires, tous les microbes Gram positifs que l'on peut isoler généralement, avaient disparu : par contre, cette inhibition n'avait pas touché le « *Bacillus influenzae* ».

FLEMING isole alors cette souche de *Penicillium*, l'ensemence en milieu peptoné, la cultive à la température de laboratoire, à 26° (la culture est entravée à 37°), où elle se développe parfaitement en même temps que jaunit le milieu. FLEMING recommande ce milieu pour l'isolement du « *Bacillus influenzae* », première application bactériologique de ce nouveau produit.

On découvrit ensuite que le tellurite de potassium (un antibactérien *in vitro*) avait une action sur des organis-

mes insensibles à la pénicilline et *vice versa*; exception faite pour le gonocoque inhibé par les deux et les entérocoques, champignons et levûres insensibles aux deux.

Cette souche de *Pénicillium* de FLEMING a été identifiée ensuite à Baarn (Hollande) par WESTERDIJK dans l'espèce « *Pénicillium notatum* », WESTLING, après l'avoir été d'abord dans l'espèce « *Pénicillium rubrum* » qui gâte fruits, végétaux, graines et viandes et contamine nombre d'espèces biologiques. Le *Pénicillium* fait partie du groupe « hyphomycètes conidiophores » en brosse, d'où son nom.



FLEMING s'attache alors immédiatement au pouvoir anti-microbien si miraculeusement découvert. Les essais *in vitro* montrent les remarquables propriétés bactériostatiques du milieu où a végété le *Pénicillium*, vis-à-vis des germes Gram positifs. Sur milieu de gélose, le savant ensemence différents germes le long d'un sillon pénicillé, et voit alors la lyse se produire pour le Staphylocoque, le Streptocoque, le Gonocoque et le Méningocoque.

Par contre l'activité se montre très faible sur le groupe

colitypho-paratyphique, et nulle sur l'hémophilus influenzae, comme on l'a déjà vu plus haut.

Et FLEMING concluait dans son premier travail de 1929 : « Cela pourrait être un antiseptique efficace que l'on appliquerait ou injecterait dans des régions infectées par des microbes qui lui sont sensibles ».

Malgré toute l'importance que l'on pouvait attacher à une pareille démonstration, la découverte n'eut que peu de retentissement.

L'ère sulfamidée n'a certes pas été sans nuire aux recherches que d'aucuns auraient été tentés de pratiquer dans ce sens; et malgré les recherches de CLUTTERBÜCK, LOWEL et RAESTRICK (1932), ce n'est qu'en 1940 que le problème pénicillé revient à l'ordre du jour sous l'influence de CHAIN et de ses collaborateurs, après les travaux de DUBOS révélant tout l'intérêt de substances voisines extraites de pénicillium telles que la thyrocidine, gramicidine, la thyrotricine qui se montraient actives contre les organismes Gram positifs. Grâce aux immenses progrès réalisés dans l'étude de la Pénicilline, on obtient ce produit dans un état très voisin de la pureté chimique.

Un exemplaire de la souche de FLÉMING a été déposé au Listy Instituts sous le numéro 4.222 du catalogue.

CHAPITRE II

PRODUCTION

La production de la Pénicilline pose un problème unique dans les annales bactériologiques par suite de l'extrême labilité de ce produit et des conditions très précises nécessaires à la croissance du *Penicillium notatum*. La préparation du produit non seulement exige pour la croissance de la moisissure un milieu approprié mais encore dépend de la sélection du champignon, de son rendement en pénicilline, et des manipulations subies par les cultures en laboratoire.

Il est intéressant de remarquer qu'aucune souche de *penicillium notatum* ne s'est révélée jusqu'alors meilleure productrice de Pénicilline que la culture originelle de FLEMING ou de ses descendants directs.

1°) PRODUCTION EN LABORATOIRE.

On a adopté comme milieu de culture le milieu de Czapeck-Dox, plus ou moins modifié que l'on répartit en boîtes de Roux de 1 litre en contenant 200 cm³ environ. L'épaisseur du milieu ne dépasse pas 1 cm. 5 à 2 cm. La source carbonée est fournie par du glucose, et l'azotée par du nitrite de soude. On y adjoint de la levure

(autolysat de levûre de Byla) ce qui augmente sensiblement la production. La concentration optima de cette levure employée varie entre 2 et 10 % selon les auteurs; au-delà son action est, au contraire, défavorable. Cette concentration optima de levure permet une culture plus abondante tout en diminuant par contre, très notablement, la sporulation du *Pénicillium*.

Sur ce milieu stérilisé une demi heure, on'ensemence 1 cc. de suspension de spores par boîte; (champignon cultivé depuis trois jours sur milieu de SABOURAUD); il faut des cultures très productives. Une méthode consiste à permettre la sporulation de la souche en mélangeant les spores avec du sable stérile et en séchant ce mélange à basse température; on obtient ainsi une souche d'élite.

On maintient à l'étuve vers 22°, entre 20° et 26°, pendant 12 jours. Au-delà de cette température la culture est entravée et considérablement diminuée à 37°. La culture se fait en présence d'air, elle est anaérobie. Dans ces conditions apparaît, 24 heures après, une culture légèrement cotonneuse au fond de la boîte, atteignant le haut au troisième jour et bientôt toute la surface est recouverte d'un mycélium sec, qui devient vert presque aussitôt après. Après une semaine, la culture consiste en un feutrage épais, ridé, vert foncé, dont la surface contient des spores jaunâtres. La face inférieure est mouillée, brun-jaune, visqueuse. Sa face supérieure n'est pas mouillable, mais fréquemment ponctuée de petites gouttellettes huileuses, jaunes brillantes. Le substrat de couleur jaune contient un pigment, la chrysogénine, n'ayant pas d'activité anti-bactérienne en lui-même; la Pénicilline se trouve cependant dans le voisinage de ce pigment.

Ajoutons que le pH du milieu a une importance toute particulière; l'optimum de production est à un pH légèrement alcalin.

C'est pour l'obtenir que l'on tamponne le milieu par l'introduction d'un mélange de phosphates monopotassique et disodique pour la stabiliser à pH 7 (solutions M/10 ou M/15 mélangées dans des proportions déterminées; les trois premiers jours le pH s'acidifie rapidement, atteint pH 3 le troisième jour, puis remonte progressivement, à 5 ou 6 vers le sixième jour; il reprend ensuite sa valeur initiale, puis devient alcalin (pH 8) au huitième jour, et se stabilise. C'est à ce moment que le milieu jaunit et le taux de la pénicilline est alors maximum.

L'un des gros obstacles à surmonter dans la production à grande échelle est la destruction de la Pénicilline par les enzymes de beaucoup de bactéries; dans toutes les phases du développement il faut donc prendre de soigneuses précautions contre des contaminations possibles.

Signalons enfin, l'intérêt qu'il y a à ajouter au milieu, des traces de Zn, facteur favorisant considérablement la production de Pénicilline par le champignon et son développement.

On utilise actuellement avec succès en Amérique le milieu de Czapeck-Dox très légèrement modifié par CLUTTERBÜCK.

Nitrate de sodium : NaNO_3	3 grammes
-------------------------------------	-----------

Chlorure de potassium : KCl	0 gr. 5
-----------------------------	---------

Sulfate de magnésium : $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	0 gr. 5
--	---------

Sulfate ferreux : $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	0 gr. 01
---	----------

Phosphate acide de potassium : K_2HPO_4	6 gr. 5
---	---------

Glucose	40 gr.
---------	--------

Extrait de levure Difco : 100 milligrammes.

Eau distillée Q. S. P. : 1 litre ou eau ordinaire.

On a proposé de très nombreuses modifications, en particulier le remplacement du glucose par du sucre brun,

dont on réduit la dose à 20 grammes en doublant NaNO_3 (FOSTER, WOODRUFF et Max DANIEL). On peut supprimer selon certains, FeSO_4 et CaCl_2 sans grand inconvénient.

En augmentant NaNO_3 , il semble que l'on réduise la quantité du milieu de culture tout en obtenant le même rendement — résultat fort appréciable, si l'on songe qu'il faut traiter 160 litres de milieu pour obtenir 10 grammes de pénicilline. Une fois celle-ci produite, il reste à l'extraire du milieu (nous verrons de quelle façon au chapitre III).

D'après la déclaration du « Département de la Santé Militaire des Etats-Unis », on espère, dans un avenir prochain, obtenir suffisamment de pénicilline pour faire face aux nécessités thérapeutiques actuelles. Présentement, 100 grammes de culture donnent 1 gramme de Pénicilline thérapeutique. Le milieu de culture qui a servi doit être soutiré et remplacé par du neuf.

On obtient ainsi comme rendement, en général, de la Pénicilline titrant 2 à 4 (rarement 6 à 8) unités FLOREY par cc. de milieu. Les modifications de milieu entraînent d'ailleurs des différences de rendement. Il n'est pas sans intérêt de faire remarquer qu'il n'y a pas de relation entre le développement du thalle et le pouvoir antibactérien.

2°) PRODUCTION INDUSTRIELLE.

La méthode de laboratoire, paraît ici désuète. On utilise ici un tube contenant une colonne de copeaux de bois; sa longueur est de 1 m. 25 environ, il a 5 cm. de diamètre, le bois en remplit 90 cm. Le sommet de l'appareil présente deux trous : un pour le passage du milieu de culture (Czapeck-Dox) contenant 4 % de glucose et 0,1 % d'extrait de levure Difco et l'autre pour le passage

d'un courant d'air filtré. Après avoir stérilisé la colonne à vapeur, on y introduit le milieu et le *Pénicillium notatum*.

On obtient ainsi le développement du champignon dans un flot ininterrompu de culture.

Le milieu s'élimine à raison de 600 à 800 cc. par jour. La préservation contre une contamination bactérienne n'offre pas de difficulté insurmontable et il est prouvé que par cette méthode on arrive à produire la Pénicilline en grande quantité, en particulier en utilisant une série de tubes juxtaposés.

Signalons enfin que les auteurs américains (en particulier RAPER et COGHILL) mettent en garde contre les Pénicillines qui sont fabriquées non officiellement. La moisissure employée peut ne pas appartenir au groupe du *pénicillium notatum*. Une grande variété de moisissures « bleu-vert », autre que le « *pénicillium notatum* » se trouve en effet sur le pain, le fromage ou autres mets. Ils insistent sur le fait qu'on peut malaisément discerner certaines espèces de moisissures « bleu-vert » du *pénicillium notatum*, si ce n'est par des travaux longs et patients de laboratoire. Certaines de ces moisissures produisent bien des substances bactéricides mais quelques-unes sont toxiques, injectées à des animaux de laboratoire.

Il faut donc se montrer circonspect dans le choix et la conservation des cultures à utiliser pour obtenir la pénicilline. Il faut également éviter leur contamination par d'autres organismes pathogènes, n'accepter que des cultures récemment isolées et rejeter l'emploi de formes brutes de Pénicilline, le malade pouvant être sensibilisé aux protéines de la moisissure.

CHAPITRE III

EXTRACTION

La Pénicilline ainsi produite dans des conditions optima, doit être extraite, opération non moins délicate que la précédente et qui exige de minutieuses précautions. En 1932, CLUTTERBÜCK, LOWEL et RAESTRICK essayèrent déjà, sans réussir, la purification de la Pénicilline.

Plus heureux furent ABRAHAM et CHAIN.

La donnée capitale est la solubilité de la Pénicilline dans l'éther à pH 2 et l'acétate d'amyle. D'ailleurs il importe d'éliminer les substances pyrétogènes intimement liées à la Pénicilline et mal supportées par les malades.

Voici comment l'on procède :

Dans un premier temps, le milieu contenant la Pénicilline est porté à 40°, filtré et acidifié par PO_4H_3 à 10 % à pH 1,9.

On épuise ensuite par l'acétate d'amyle, par lots de 2 litres de milieu que l'on extrait avec un volume égal de solvant. La presque totalité de la Pénicilline se trouve ainsi dissoute.

A deux litres de solvant on ajoute 400 cm³ de H₂O additionnés de baryte; on ramène ainsi le pH à 6,2 et

la Pénicilline repasse en phase aqueuse. On traite l'extrait aqueux par 8 % de noir animal et on filtre; puis après avoir refroidi le milieu à 4° on l'épuise par 1/3 d'éther glacé en l'acidifiant à pH 1,9 avec de l'acide phosphorique à 10 %. On adsorbe à ce moment sur une colonne d'alumine de 50 cm. à trois reprises; le liquide filtré ne contient plus de Pénicilline qui a été adsorbée par l'alumine. Alors on procède à l'élimination des substances pyrétogènes.

Le chromatogramme présente en effet, quatre couches :

La première : brun foncé, contenant très peu de pénicilline.

La deuxième : jaune clair, contenant beaucoup de Pénicilline.

La troisième : orangée, contenant très peu de Pénicilline et presque la totalité des substances pyrétogènes.

La quatrième : pourpre, ne contenant pas de Pénicilline.

Cette quatrième couche est d'autant moins importante que l'on a filtré sur une quantité plus considérable de charbon animal et, dans certains cas, elle n'existe pas.

	Pénic.	Subst. Pyrétogènes
Orange foncé	+	0
Jaune clair	+ + +	0
Orangée	+	+ + +
Violet rouge	0	+
Inconstante		

On sépare des autres mécaniquement la couche jaune-clair (la seconde) et la pénicilline est éluée à quatre reprises par un tampon phosphaté, M 15 à pH 7. On peut

avoir une solution de pénicilline saturée à l'éther, qui est stable; on préfère cependant la pénicilline sous forme de sel de soude ou de baryum, dont la conservation dure plusieurs mois. Elle a lieu en glacière, en poudre desséchée, couleur jaune d'or, soluble dans l'eau.

On trouve la pénicilline préparée en grand par certaines firmes américaines, entre autres MERCK and C°, ABBOTT, SQUIBB et ses fils et à Toronto (Canada).

Ces échantillons ont en général une activité de 100 à 150 unités HEATLEY par mmgr. ABRAHAM et CHAIN en traitant cette pénicilline thérapeutique par un amalgame d'aluminium et trois chromatographies successives ont obtenu une Pénicilline qui semble aussi voisine que possible de la pureté chimique.

CHAPITRE IV

CHIMIE ET PROPRIÉTÉS

1°) PROPRIÉTÉS GÉNÉRALES.

On a obtenu la pénicilline sous forme d'un acide libre bibasique et de sels : sel de Ba — K — Na — NH⁴ — Ca — Ag — et Sr (résultant du remplacement des deux hydrogènes des fonctions acides).

La Pénicilline est un peu soluble dans l'éther à pH 7,2, très soluble à pH 2 (propriété utilisée pour l'extraction), également dans l'eau, les solutions salines, l'alcool, l'acétate d'amyle, dans le benzène, le chloroforme, en milieu acide et le tétrachlorure de Ca, mais elle est insoluble dans les solutions alcalines. REID a montré le premier que des filtrats de culture exposés 15 minutes aux rayons d'une lampe à arc ne contenaient par la suite aucune Pénicilline.

L'introduction de gaz en bulles (oxygène, hydrogène) à travers les flacons de culture pendant 15 minutes par jour, au cours de l'incubation, empêche la formation de Pénicilline, bien qu'il n'y ait aucun changement apparent dans le développement de la moisissure. L'oxygène jouant un rôle important dans la formation des toxines, on en vint à conclure que Pénicilline et toxine sont dissemblables.

Bien qu'il n'ait pas été possible d'isoler la substance inhibitrice, par dialyse, absorption ou distillation à basse température, il ne semble pas que l'activité antibactérienne soit directement liée au pigment.

Les sels de la Pénicilline sont hygroscopiques, mais celui de Ba moins que les autres. Tous perdent rapidement leur activité par exposition à l'air. L'acide bibasique se montre très instable probablement du fait de la labilité des groupes carboxyles.

Le Pénicilline sous forme d'acide ou de sels est très facilement oxydable par MnO_4K et H_2O_2 mais moins sensible aux réducteurs. Elle est détruite par les acides dilués, les alcalis, différents ions métalliques lourds et les bases organiques telles que l'aniline, la méthylaniline, et la dyméthylaniline. Son activité diminue si on la maintient à une température de chambre — le passage au filtre Seitz n'affaiblit pas son activité. On peut la porter quelques minutes à ébullition sans lui faire perdre ses propriétés, mais une heure d'étuve réduit sa force d'une façon marquée si le liquide est alcalin, moins s'il est neutre ou acide. Elle est complètement détruite par 20 minutes d'autoclave à 115° . Elle ne réduit pas la liqueur de Fehling, mais donne avec elle une coloration verte.

Son sel de Ba est très dextrogyre, celui de Sr est optiquement inactif. On ne connaît pas, à l'heure actuelle, la structure chimique de la Pénicilline, mais une formule empirique a été suggérée par ABRAHAM et CHAIN qui, de l'analyse du sel de Baryum ont tiré les deux formules possibles suivantes : $C_{281}H_{323}O_{101}N_4Ba$ ou $C_{282}H_{324}O_{102}N_4Ba$ (Poids moléculaire de l'ordre de 640).

CATCH, COOK et HEILBRON proposent pour le sel de strontium la formule de $C_{283}H_{325}O_{101}N_4Sr$.

De toute façon, il n'entre dans la composition de la Pénicilline ni phosphore, ni soufre, ni M_2O . Les doubles liaisons en sont très difficilement réductibles.

Deux réactions permettent de la caractériser : avec l'acide de Salpétrier NO_2N elle donne une coloration rouge cerise; avec $\text{SO}_4\text{H}_2 + \text{fer}$, rouge brune.

La Pénicilline donne également d'autres relations colorées intéressantes : avec la ninhydrine, on obtient une coloration bleue, et avec l'acide B naphtoquinonesulfonique une coloration rouge brun.

Son oxydation par un acide fort donne de l'acide pénicillique dosable quantitativement par la ninhydrine.

D'après l'examen spectrométrique HOLIDAY propose les caractéristiques suivantes : anneau hydrochrome polysubstitué, groupes acides probablement carboxyles, présence possible d'une chaîne cétonique non saturée présubstituée à β , deux maxima à 2.470 et 3.000 A.

ABRAHAM a pu décomposer la molécule : apparemment elle comporte les substances suivantes :

- 1) Dioxyde de C;
- 2) Acide hydrosoluble incolore qui conduit par hydrolyse poussée à un peptide simple;
- 3) Pigment jaune insoluble $\text{C}_{10} \text{H}_{20} \text{O}_6$ ou $616 \text{H}^{18} \text{O}_5 \text{H}_2\text{O}$;
- 4) acétaldéhyde.

2°) LES SELS DE PENICILLINE :

La Pénicilline comme l'a montré ABRAHAM et CHAIN est un acide fort. Des métaux sont facilement substitués aux hydrogènes acides donnant des sels plus stables que la pénicilline elle-même.

C'est ainsi que l'on obtient *le sel de Baryum* qui semble stable indéfiniment sous forme desséchée : poudre blanche hygroscopique dextrogyre en solution aqueuse. Dilué entre pH 5,5 et 7,5 et à 2° C (36.6° F) il maintient

son activité plusieurs mois à 25° C (77° F) pendant plusieurs semaines et pendant 24 heures à 37° C (98° F).

Il est soluble dans l'alcool méthylique, mais insoluble dans l'alcool éthylique — ABRAHAM et CHAIN ont obtenu un sel de Baryum d'une haute activité (450 à 500 unités Oxford par mg.) cristallisé. Un examen spectrographique a montré le maximum d'absorption défini approximativement de 2.470 à 3.000 Å.

Sel de Strontium : CATCH — COOK et HEILBRON ont obtenu un sel de Strontium très pur -- à l'examen spectrographique, il donnait une bande d'absorption de 2.650 unités Å.

Les sels de sodium, de potassium, d'ammonium de la pénicilline sont très hygroscopiques, solubles dans l'alcool méthylique, mais non dans l'alcool éthylique, à température de chambre.

FLOREY et FLOREY ont employé cliniquement *un sel de sodium impur* qu'ils définissent ainsi : substance extrêmement soluble dans l'eau mais détruite à l'ébullition par les acides, les alcools, certains métaux lourds, les agents oxydants et par les enzymes produites par l'air et par d'autres bactéries.

Un sel de sodium purifié de pénicilline employé cliniquement par HERRELL et ses collègues, se montre sensible aux oxydants, moins aux réducteurs — en ampoules scellées, il est stable durant 5 à 6 mois si maintenu en glacière à une température inférieure à 5° C (41° F).

Le sel d'ammonium a été préparé par MAYER-HOBBY, son activité est de 240 à 250 unités Oxford par mg. ; maximum d'absorption à 2.750 Å.

Un sel de calcium purifié contenant 146 unités Oxford par mg. a été signalé par HERRELL comme contenant 5,6% de Ca. À l'état sec en ampoules scellées il ne perd pas son activité, si on le place à l'abri de la lumière à température de chambre cinq à six jours.

CHAPITRE V

ABSORPTION ET EXCRÉTION

Quelle que soit la voie choisie pour administrer la Pénicilline il n'apparaît dans les urines que 60 à 80 pour 100 de la substance administrée. On ne sait pas où se produit cette déperdition, ni si la substance se transforme dans son passage dans l'organisme.

La Pénicilline trouvée dans l'urine possède un haut pouvoir antibactérien — aussi a-t-on mis au point des procédés de récupération de la pénicilline dans les urines. L'extraction se fait par un procédé analogue à l'extraction décrite précédemment mais sans colonne d'alumine. On décèle très difficilement la Pénicilline dans le sang de lapin, quelle que soit la voie empruntée. On a pu la trouver, par contre, dans celui du chat après injection sous cutanée ou intra veineuse de 400 unités de Pénicilline, dont environ 50 % était excrétée dans l'urine.

Après injection intraveineuse chez le chat, on observe une excrétion biliaire de Pénicilline pendant les trois premières heures; la bile contient une forte proportion de pénicilline qui s'annule à la cinquième heure — mais jamais on ne la trouve dans les larmes, la salive. Elle semble, par contre, passer à travers le placenta.

Chez l'homme après une seule dose intraveineuse de 200 mg. (8.000 U.) la pénicilline était décelable dans le

sang deux heures après, mais n'y demeura pas. Elle apparaissait dans l'urine trois heures après l'injection, à une concentration maxima au bout de vingt heures et totalement éliminée au bout de 48 heures. La concentration de pénicilline dans le sang est naturellement plus élevée si l'on emploie la voie intraveineuse, elle est de l'ordre de 0,019 à 0,060 UD par cc., et atteinte presque immédiatement, dans les dix minutes, plus lentement ensuite et il n'y en a plus au bout d'une heure. La voie intramusculaire ne donne pas d'excrétion urinaire plus prolongée. On constate une concentration sanguine maxima au bout de cinq à six minutes, maximum pourtant plus faible que celui obtenu par injection intraveineuse, et de l'ordre de 0,5 unités par cc. mais l'élimination sanguine est retardée. La voie sous-cutanée donne une concentration sanguine plus faible et retardée de quelques minutes, une élimination urinaire également retardée. Avec l'injection dans les cavités du corps, on atteint une concentration sanguine semblable à celle obtenue à la suite d'une injection sous-cutanée, mais avec une excrétion urinaire moindre et alors retardée. La voie orale donne une concentration sanguine très faible — une excrétion urinaire de 8 % seulement.

Par la voie rectale il y a peu d'absorption, une excrétion urinaire de 11 % ; une lésion rénale retarde l'excrétion de la pénicilline — de hautes concentrations se maintiennent dans le sang pendant neuf heures après une injection de 10.000 unités.

Ainsi, il se fait une déperdition dans le corps et l'on ne sait si la substance est transformée ou si elle est fixée par certaines parties de l'organisme ou encore si la température intervient. Après injection intraveineuse ou intramusculaire la concentration de pénicilline dans les globules est nettement inférieure à celle du plasma (1/10 seulement de la substance.

Le suc gastrique, on le sait, inactive la pénicilline assez

rapidement — action qui semble due à l'acide chlorhydrique et non à la pepsine. La salive, la bile, le suc entérique n'ont aucun effet inhibiteur.

Au lieu d'employer les injections, on peut employer les goutte-à-goutte substituant aux à-coups des concentrations par injections, des concentrations uniformes — et permettant d'obtenir une même concentration avec des doses bien inférieures : on peut utiliser les goutte-à-goutte intraveineux, intramusculaires ou sous cutanés. La concentration sanguine maxima, dans ces cas tardive, n'en fait donc pas des procédés d'urgence.

CHAPITRE VI

DOSAGE DE LA PENICILLINE

L'activité « in vitro » de la pénicilline a été expérimentée un grand nombre de fois, nous y reviendrons.

Citons seulement, tout de suite, à Paris, les expériences faites à l'Institut Pasteur par NITTI, FOSSAERT et FAGUET, particulièrement vis-à-vis du Staphylocoque doré (au microbiophotomètre de FAGUET et NITTI).

En Angleterre E.-P. ABRAHAM, E. CHAIN, C.-M. FLETCHER, A.-D. GARDNER, N.-G. HEATLEY, M.-A. JENNINGS.

Ces expériences ont permis d'aboutir à des données précises sur le dosage de la pénicilline, dont par ailleurs, le « Journal of Bacteriology » d'août 1943 a publié une étude détaillée.

Pour doser l'activité de la pénicilline vis-à-vis d'un germe, il y a deux méthodes :

a) Ou bien, chercher la quantité minima de pénicilline entravant la culture du germe étudié, c'est la méthode des dilutions en série (titrage Oxford).

b) Ou bien, mettre en contact avec un milieu solide ensemencé de ce même germe une quantité déterminée de pénicilline et mesurer, 24 heures après la zone d'inhibition à son pourtour, c'est le principe de la méthode HEATLEY ;

Voyons d'abord la première de ces deux méthodes.

1°) DILUTIONS EN SERIE.

Elles se pratiquent sur les milieux solides ou liquides.

a) *Sur milieux solides* : on mélange différentes dilutions à 10 cc. de gélose coulée en plaque et, après solidification, onensemence avec le germe « test ». On porte la culture à l'étuve une nuit, après quoi on note la concentration qui inhibe la croissance; on peut par ce procédé étudier plusieurs bactéries sur un même étalement.

On peut également ensemencer la gélose avant de la répartir en boîtes.

b) *Sur milieu liquide* : cette méthode semble plus pratique.

FLEMING utilise le milieu suivant :

Peptone	1 gr.
Cl Na	0 gr. 5
Glucose	1 gr.
Indicateur d'Andrade	1 cc.
Eau Q. S. P.	10 cc.

On inocule 3 cc. d'une culture liquide de « *Staphylococcus aureus* » pour 5 cc. de milieu — on fait des dilutions de pénicilline en série, que l'on ajoute au milieu.

Après 24 heures d'étuve, le test est l'apparition d'une couleur rouge dans le milieu. On compare à un standard connu. RAMMELKAMP, étudiant la sensibilité des divers germes vis-à-vis de la pénicilline a vu que le streptocoque hémolytique est 4 à 16 fois plus sensible que le staphylocoque, c'est pourquoi on préfère ce germe pour les tests.

On se sert alors d'une culture sur bouillon de veau, de 12 heures, d'un streptocoque hémolytique, additionné de 1 % d'érythrocytes et diluée jusqu'à ce que le nombre de germes varie entre 1.000 et 10.000 U. au cc. On met en route deux séries de tubes : l'un contenant les diverses dilutions de pénicilline étudiée, l'autre la pénicilline témoin, ce tube contenant 20 unités FLOREY au cc.

On fait des dilutions en séries et, après incubation de 18 heures on examine les hémolyses des tubes. Le résultat est habituellement net; on doit cependant contrôler la stérilité des tubes sans hémolyse par ensemencements sur gélose. La comparaison avec le témoin donne la concentration de la solution étudiée.

Cette méthode est moins pratique mais plus précise que la suivante. Dans ces conditions on définit l'unité *Florey ou Oxford* la quantité de pénicilline qui, dissoute dans 50 cc. de bouillon de viande inhibe complètement la croissance d'une souche témoin de staphylocoques dorés. Cette quantité donne une zone d'inhibition de 25 mm. de diamètre.

2°) METHODE DE HEATLEY.

Elle se base sur la technique sur gélose de FLEMING, elle est très importante et représente le mode officiel de titrage de la pénicilline actuellement.

FLOREY et ses collaborateurs y ont apporté une modification; ils implantent sur le milieu des cylindres de verre ou de porcelaine contenant de la pénicilline.

a) TEST MICROBIEN. — Le staphylocoque doré, souche 209 NRRL 213.

Le repiquage pratiqué chaque jour sur culture en bouillon (milieu II) se fait à partir d'une culture inclinée sur milieu I.

Milieu I. — Gélose nutritive.

Gélose Bacto	15,0 gr.
Peptone Bacto	6,0 gr.
Extrait de levure Bacto	3,0 gr.
Extrait de bœuf Bacto	1,5 gr.
Dextrose raffinée du commerce	1,0 gr.
Eau distillée donnant un volume final de 1.000 cmc.	

L'ajustement du pH n'est pas nécessaire — Stérilisation à 120° pendant 15 minutes.

Milieu II. — Bouillon nutritif.

Peptone Bacto	5,0 gr.
Extrait de levure Bacto	1,5 gr.
Extrait de bœuf Bacto	1,5 gr.
Dextrose raffinée du commerce	1 gr.
Nacl	3,5 gr.
K ² H PO ⁴	3,7 gr.
K H ² PO ⁴	1,3 gr.
Eau distillée 1.000 cmc.	

Répartir 15 cm. de bouillon dans des grands tubes (25 × 150 mm.) et stériliser (pendant 15 minutes à 120°).

TAMPONS PHOSPHATES.

Des solutions mères de K² H PO⁴ et K H² PO⁴ sont mélangées dans des préparations (approximativement 100 cc. de K² H PO⁴ et 612 cm³ de K H² PO⁴) telles qu'elles donnent : une solution tampon concentrée d'un pH de 5,5 environ.

Une partie de cette solution mère est diluée dans 9 parties d'eau distillée pour donner une solution tampon à pH = 6. Cette solution saturée avec du chloroforme et du toluène pour effectuer la stérilisation du milieu, peut se conserver 24 heures avant l'usage. S'il faut avoir un tampon absolument stérile, on a recours à une haute

température mais il conviendra de vérifier le pH après stérilisation, car il peut varier.

Ce tampon renferme approximativement 1,4 % de sels

DILUTIONS.

Toute la pénicilline en poudre et en solutions est amenée à la concentration désirée par dilutions avec le tampon phosphaté. pH = 6.

LES CYLINDRES.

1°) *En verre.* — Les cylindres faits avec des tubes de pyrex choisis, mesurent 7,8 à 8 mm. de diamètre extérieur et approximativement 5,4 mm. de diamètre intérieur et 10 mm. de long. On aura soin que les plans de section soient perpendiculaires à l'axe. Un biseau externe ou interne n'est pas nécessaire. Les deux extrémités du cylindre sont légèrement polies au feu, en chauffant au rouge de manière à obturer les fentes et à éviter les éclats. Des essais limités avec des cylindres faits à partir de tube rodé au feu indiquent qu'ils peuvent être supérieurs aux cylindres faits à partir de tubes réguliers. L'avantage vient de ce qu'avec des parois épaisses on réalise un meilleur contact avec la gélose.

2°) *Aluminium.* — Nos expériences ont prouvé la supériorité des cylindres d'aluminium plus unis que les cylindres de verre ou de porcelaine et de plus, incassables et facilement fabriqués. Ils sont coupés à 10 mm. de longueur. Des surfaces planes et lisses sont nécessaires pour obtenir un contact étanche avec la gélose. Ils sont biseautés à 30° ou 40°.

Aussi bien les cylindres de verre que les cylindres d'aluminium sont nettoyés dans une solution concentrée, chaude d'hypochlorite de soude ou d'alcool.

Technique :

1°) On verse 18 cm³ de milieu dans des boîtes de Pétri stériles. Le fond des boîtes de Pétri a 2 cm. de profondeur et 9 cm. de diamètre. On peut les remplir de 2 à 24 heures avant l'usage. Environ 2 heures avant l'ensemencement, on les porte à 42°.

2°) Les boîtes sont recouvertes d'une couche liquide de 2 cm³ 5 de milieu I stérile, fondu et refroidi à 48-50° et alors ensemencé avec 0 cm³, 2 d'une suspension épaisse (poussée à 37°) de staphylocoques dorés pour 100 cm³ de gélose nutritive. Puis on les place sur une table parfaitement plane pendant une période de 5' à 10' tandis que la gélose durcit.

L'étendue de la zone d'inhibition se trouve contrôlée en quelque sort par la quantité de bouillon de culture utilisée pour l'ensemencement. Si les zones d'inhibition sont petites avec des limites indistinctes, la quantité avec laquelle on a ensemencé doit être diminuée. Si les zones sont trop grandes, la quantité doit être augmentée.

3°) La gélose, une fois ensemencée, puis coulée, on saisit, avec des pinces stériles les cylindres stériles qu'on laisse tomber d'une hauteur de 0 cm. 5 au-dessus de la surface de la gélose. Il y a ainsi, sur le plateau 5 cylindres à peu près équidistants du centre. On remplit jusqu'au bord deux d'entre eux, choisis non contigus avec une solution contenant une demi-unité Oxford de pénicilline par cm³ et les trois autres avec la solution inconnue, mais possédant cependant une concentration de l'ordre de 0,25 à 3 unités au cm³ (déterminée par la méthode des dilutions).

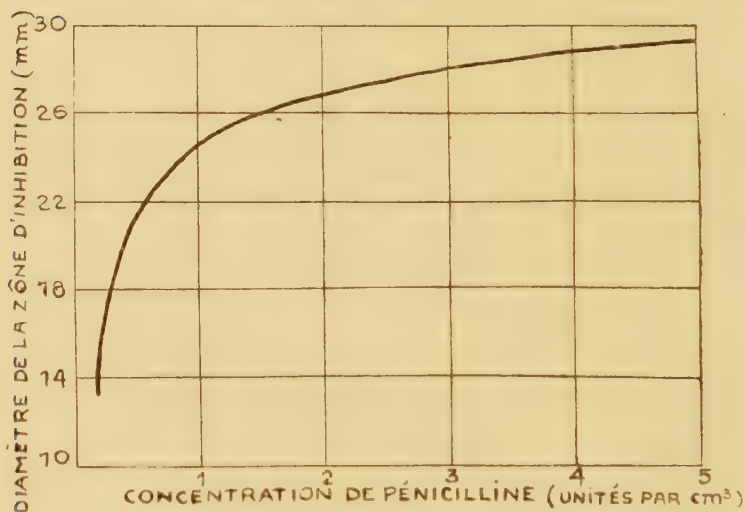
4°) Les boîtes sont mises à l'étuve à 37° pendant 15 à 16 heures.

5°) On les sort ensuite : les zones d'inhibition sont mesurées avec un pied à coulisse au 0 mm. 25 près.

On établit une relation entre les deux valeurs standard et les trois valeurs inconnues. La quantité de pénicilline dans chaque solution inconnue est rapportée au standard de sa boîte comme base.

La courbe standard.

Elle est insérée ci-après; cependant on ne dessine pas une, mais des courbes standard en déterminant les diamètres d'inhibition produits par des solutions renfermant une quantité d'U. O. échelonnée entre 0,25 et 3 U. par cc.



Approximativement 100 zones d'inhibition sont déterminées pour chacune des 5 concentrations : 1/4 — 1/2 — 1 — 2 et 3 U. O. par cm³; une fois la courbe établie, on essaie 1/2 U standard dans chaque boîte pour déterminer la courbe qui doit être utilisée (GARROD et HEATLEY).

Il ne reste plus alors qu'à reporter sur la courbe la zone d'inhibition de la solution inconnue pour avoir sa concentration en U. O.

La solution de pénicilline standard doit être préparée chaque semaine à partir d'une préparation en poudre. Une solution mère qui constitue la provision de la semaine est établie pour contenir 50 U. O. par cm³. Cette réserve est conservée au frigidaire. Les standards sont préparés chaque jour en diluant une certaine quantité avec le tampon phosphaté de manière à obtenir une solution renfermant 1 U. de pénicilline au cc.

Dans ces conditions on appelle Unité HEATLEY la plus petite quantité de pénicilline capable de provoquer autour des tubes après 12 à 18 heures à l'étuve, mesurant 24 mm. de diamètre une zone d'inhibition.

Tout en conservant la technique de base FOSTER et WOODRUFF y apportent un important perfectionnement. En raison de la difficulté qu'il y a d'obtenir une souche stable de staphylocoques dorés, ils lui substituent une souche sensible de subtilis. La zone d'inhibition, se dessine plus large avec des limites plus nettes en même temps que se réduit le pourcentage d'erreurs dans les mesures.

Récemment, DOMDY et les VINCENT ont substitué aux cylindres des disques de papier imprégnés de Pénicilline.

Mais quelle que soit la méthode employée, elle doit permettre de déterminer avec le plus de précision possible l'activité antibactérienne de la pénicilline.

On souhaiterait enfin que tous les laboratoires utilisent la même nomenclature pour exprimer les résultats. Actuellement en Amérique, l'Administration Fédérale des produits a adopté un étalon de puissance qu'on conserve à Washington — c'est le sel de sodium cristallisé de pénicilline d'une puissance de 1.050 unités par mg. Par comparaison avec cet étalon repère on établit des échantillons standard qu'on envoie à chaque fabricant pour qu'il puisse vérifier la pénicilline qu'il produit. L'avenir fera vraisemblablement mesurer la pénicilline en milligrammes sur la base de 1.650 unités au mg.

Dosage dans le sang :

Nous n'entrerons pas dans le détail de dosage de la pénicilline dans les humeurs et le sang en particulier : disons simplement que FLEMING a mis au point une méthode dite « Slide cell » décrite en 1923 par A. WRIGHT dans laquelle on se sert du sang du malade et du staphylocoque doré comme germe d'épreuve.

CHAPITRE VII

1° — ACTION « IN VITRO » ET « IN VIVO »

Si l'action de la pénicilline *in vitro* constitue la base des méthodes de dosage de cette substance, c'est aux expériences tests tant *in vitro* qu'*in vivo* que l'on doit les premiers renseignements, sur les effets bactéricides du nouveau produit.

C'est sur le staphylocoque qu'on les vit se manifester tout d'abord et telle fut l'origine de la découverte de la Pénicilline.

D'une façon générale disons tout de suite qu'elle se montre très *sensible vis-à-vis des germes gram positifs*.

FLEMING dont le premier travail s'intitulait : « Sur l'action anti-bactérienne d'une culture d'un pénicillium » avait déjà donné une classification des germes sensibles à la pénicilline et de ceux qui ne le sont pas.

Voici une liste plus complète des germes sensibles et insensibles :

Organismes sensibles

Organismes insensibles

Bactéries

Staphylococcus aureus	Groupe typhique et paratyphique
Streptococcus pyogènes	Coli
Streptococcus hémolytique	Vibrio cholérae
La plupart des strepto. hémolytiques	Bacille dysentérique
La plupart des strepto. viridans	Bacille Friedlander
Catarrhalis	Bacille Pyocyannique
Diphthérique	Pasteurella pestis
La plupart des diphtéroïdes	Brucella
Pneumocoque	Entérocoque
Subtilis	Proteus vulgaris
Lactobacillus	Abortus suis
B. du Charbon (anthracis)	B. de Pfeiffer (hémophilus influenzae)
B. tétanique	Bacille de Koch
Clostridium	Certaines souches de Staphylo
Welchii	albus
Oédématis	
histoliticus	
Erysipélatothrix rhusopathiae	
(rouget du porc)	
Gonocoque	
Méningocoque	

Spirochètes

Leptospira icterohemorrhagiae
Treponema pallidum
Spirillum minus (fièvre morsure de rat)
Spirille angine de Vincent

Virus

Ornithose	Lympho-granulomatose	ingul-
Psittacose	nale	

Champignons — Levures

Actinomyces bovis	Albicans
	Kruzel

L'examen de ce tableau permet de prévoir l'action de la pénicilline dans la pathologie respiratoire. Puisque, sont inhibés staphylocoques, streptocoques, pneumocoques et bacilles diphtéroïdes c'est-à-dire les germes pathogènes principaux de cet appareil, ne peut-on pas alors facilement isoler le bacille de Pfeiffer, le bacille pertusis et, n'aurait-on pas ainsi le moyen de déceler la présence du germe de la coqueluche et par là même de contrôler la maladie ?

Voici une liste de germes, d'autre part, et de dilutions de Pénicilline provoquant leur inhibition complète.

N. Gonorrhoeae	I x 2 10 ⁶
N. Meningitidis	I x 10 ⁶
Staphyl. aureus	I x 10 ⁶
Strepto. pyogenes	I x 10 ⁶
B. Anthracis	I x 10 ⁶
Cl tétani	I x 10 ⁶
Cl Welchii	1, 5 x 10 ⁶
Cl septique	300.000
Cl oedoematiens	300.000
Strepto. viridans	625.000
Pneumococcus	250.000
C. diphteriae	125.000
Bac. typhodien	20.000
Proteus moins de	4.000
Sp. para B. moins de	1.000
V. Cholerae moins de	1.000
B. Coli moins de	1.000
B. Pyocyanae moins de	1.000
Myco tuberculosi moins de	1.000

Les échantillons de pénicilline utilisés au début en thérapeutique chez l'homme inhibaient la croissance des

germes Gram positifs au 1×10^6 . On peut en injecter des doses considérables à la souris par voie intraveineuse sans inconvénient.

ABRAHAM et CHAIN ont obtenu des échantillons très purifiés dont FLOREY et JENNINGS étudièrent les propriétés; l'activité de tels échantillons se manifeste à des taux de dilutions qui n'ont jamais été atteintes par aucun des antiseptiques connus, atteignant et dépassant même $1/250.000.000^*$ (pour le staphylo; ce dernier germe se trouve inhibé complètement, chose incroyable par une solution au $1/160.000.000^*$.

Cette action sur le staphylocoque a été bien étudiée en France par NITTI et ses collaborateurs J. FOSSAERT et FAGUET.

Ils ont choisi des milieux riches en pénicilline issus de la souche de FLEMING et qui répondaient aux caractéristiques de la pénicilline définie par ABRAHAM et CHAIN et leurs collaborateurs.

Voici en particulier une expérience réalisée par les Pasteuriens. Le tableau ci-après donnera une idée saisissante de l'action de la pénicilline sur le staphylocoque doré.

Jours	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Témoins	+								
	+								
	+								
	+								
	+								
	+								
	+								
	+								
	+								
	+								
1162 F 30 mmg. au total en 3 jours « per os »	V	+							
	V	V	V	+					
	V	V	V	V	+				
	V	V	V	V	+				
	V	V	V	V	V	+			
	V	V	V	V	V	+			
	V	V	V	V	V	+			
	V	V	V	V	V	V	+		
	V	V	V	V	V	V	V	V	V
	V	V	V	V	V	V	V	V	V
Pénicilline 8 mg. au total titrant 40 U. HEATLEY par mg. 3 jours en sous cutanée	V	V	V	V	V	+			
	V	V	V	V	V	V	V	V	V
	V	V	V	V	V	V	V	V	V
	V	V	V	V	V	V	V	V	V
	V	V	V	V	V	V	V	V	V
	V	V	V	V	V	V	V	V	V
	V	V	V	V	V	V	V	V	V
	V	V	V	V	V	V	V	V	V
	V	V	V	V	V	V	V	V	V
	V	V	V	V	V	V	V	V	V

V = souris vivante

+ = souris morte

Culture de staphy-
locoque de 6 heures
— injection intra
péritonéale.
Dans 1 cc. de mu-
cine à 5 % 10.000
doses mortelles

Parallèlement à ces expériences ils obtinrent des courbes de croissance, enregistrées par le microbiophotomètre de FAGUET.

Dans ces conditions, un point très important se trouve précisé, c'est que *l'action de la pénicilline est manifeste quel que soit le nombre des germes* ensemencés.

Les cultures se développent d'abord normalement, puis, environ deux heures après, s'arrêtent, une lyse progressive se produit enfin.

Voici un schéma de courbes obtenues dans les conditions suivantes. 5 cuves reçoivent 200 gr. de pénicilline (400 U. HEATLEY) par mg. pour 50 cc. de milieu. La sixième cuve témoin ne reçoit pas de pénicilline.

En ce qui concerne l'ensemencement microbien :

Cuve n° 1 : 70×10^6 germes par cm³.

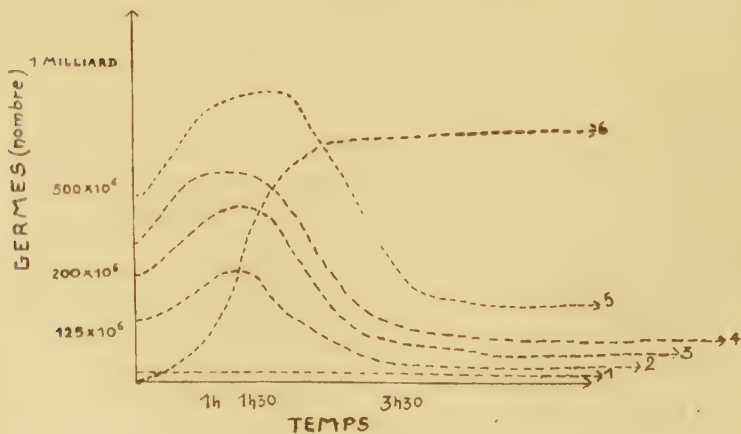
Cuve n° 2 : 180×10^6 germes par cm³.

Cuve n° 3 : 250×10^6 germes par cm³.

Cuve n° 4 : 350×10^6 germes par cm³.

Cuve n° 5 : 600×10^6 germes par cm³.

Cuve n° 6 : 10×10^6 germes par cm³ (témoin).



En ordonnées le nombre de germes par cm^3 — En abscisse le temps $1 \text{ cm}^3 \text{ } 1/2 = 1$ heure.

Il importe aussi d'examiner l'action tissulaire de la pénicilline. La pénicilline que, thérapeutiquement, on doit employer localement à hautes doses provoquant ainsi de fortes concentrations aurait-elle donc une fâcheuse influence sur la croissance du métabolisme tissulaire ?

L'expérience a montré qu'il n'en était rien, et que les concentrations obtenues alors n'atteignaient pas celles qui seraient fâcheuses pour l'organisme. La pénicilline n'a aucune action nuisible à des concentrations comprises entre $1/1.000^{\circ}$ et $1/500^{\circ}$. Par contre au $1/200^{\circ}$, elle tue la moitié des cellules en quatre heures. Un animal recevant de la pénicilline en assez grande quantité ne présente aucune lésion des tissus nerveux (RUSSEL).

Quant aux leucocytes, une dilution de 1 % très nocive les tue immédiatement, tandis qu'une concentration de $1/350^{\circ}$ les tue en quatre heures et une concentration au $1/500^{\circ}$ ne les atteint pas.

HERRELL a montré que l'administration de pénicilline augmentait le nombre de leucocytes et que cet accroissement allait de pair avec la guérison. La toxicité d'ailleurs liée directement à la pureté de l'échantillon de pénicilline que l'on possède est *en raison inverse de la pureté du produit*.

Une pénicilline purifiée a donc le gros avantage de pouvoir s'employer à de fortes doses, permettant de maintenir dans les tissus une concentration suffisante pour lutter contre les microorganismes gram négatifs, beaucoup moins sensibles on le sait, que les Gram positifs.

2° — PENICILLO-RÉSISTANCE

A) — La *pénicillo-résistance* peut être naturelle : on a vu tous les germes qui sont insensibles « *in vitro* » à l'action du produit et même parmi les espèces sensibles il y en a de naturellement résistantes (certains streptocoques et staphylocoques en particulier).

B) — Mais il y a également la pénicillo-résistance acquise. ABRAHAM et CHAIN observèrent avec certitude l'accroissement de résistance à la pénicilline. Ils cultivèrent le staphylocoque pendant quelques semaines dans du bouillon en présence d'une quantité croissante de pénicilline non purifiée. Après sept autres semaines de culture le Staphylocoque adapté poussa dans une solution à 1/1.000^e de pénicilline, tandis qu'une culture originelle de la même souche fut presque entièrement inhibée par une solution de 1×10^6 .

Avec le Docteur LAFFAILLE, nous avons pu noter, au cours d'expériences, l'apparition d'un bacille diphtérique supportant trois unités par cc. de culture — alors que la dose limite est normalement 0,2 à 0,3 unité par cc. Les germes qui sont pénicillo-résistants *in vitro* le sont également *in vivo*; cela s'accompagne chez eux d'un polymorphisme et d'une diminution du pouvoir pathogène *in vivo*, propriété qui semble définitive.

Il y a d'autre part, des bactéries capables de détruire la pénicilline.

FLEMING avait déjà noté que la pénicilline n'inhibait pas le *B coli* mais dans une culture liquide de ce genre il n'y avait aucun principe inactivant la pénicilline.

Alors ABRAHAM et CHAIN ont signalé que si l'on tri-

turait une suspension de *B. coli*, l'extrait bactérien contenait un principe qui inactivait complètement la pénicilline. On constata cette destruction après incubation de la préparation pénicillée avec l'extrait bactérien à 37° C. La substance inhibitrice avait la propriété d'un enzyme : détruite à 90° pendant 5 minutes, elle n'était pas dialysable, on l'a dénommée « Pénicillinase ». L'inactivation avait lieu aussi bien en anaérobie qu'en aérobie. L'action faible à pH 5 augmentait avec l'alcalinité pour devenir très forte à pH 8 et 9.

Cet enzyme n'existait pas dans le *staphylococcus aureus* sensible à la pénicilline mais se trouvait cependant chez le *lysodeikticus* sensible quelque peu à la pénicilline. On ne la rencontrait ni dans la levure, ni dans le *pénicillium notatum*.

La présence ou l'absence de pénicillinase ne semble donc pas le facteur déterminant de la sensibilité du germe à la pénicilline.

ABRAHAM et CHAIN, d'autre part, ont constaté que la croissance *B. Coli* ne provoque pas la destruction de la pénicilline ce qui indique que l'enzyme ne diffuse pas dans le milieu ambiant.

HARPER trouva plusieurs espèces de bacilles du colon qui produisaient une pénicillinase; il pût faire alors une préparation stable de l'enzyme. On peut utiliser la pénicillinase pour faire des hémocultures chez les malades ayant de la pénicilline en circulation puisque elle neutralise la substance inhibitrice en circulation.

CHAPITRE VIII

MODE D'ACTION

, La pénicilline n'est pas un antiseptique, elle n'a pas de pouvoir bactéricide immédiat.

Les auteurs anglais et américains ont montré que la pénicilline possède une action bactériostatique, empêchant la reproduction du microbe, atténuant sa virulence, mais laissant aux défenses de l'organisme le soin de le détruire, sans lyse microbienne (Lara GUITARD partage cette opinion), et cependant son action se montre aussi intense sinon plus que celle des antiseptiques connus contre le staphylocoque et le streptocoque.

La sélectivité antimicrobienne n'est pas en rapport avec la pureté du produit. La pénicilline n'inhibe pas toujours complètement une culture, mais de toute façon diminue considérablement le nombre de germes présents.

HOBBY et ses collaborateurs rapportent que le nombre d'organismes survivants décroît par progression géométrique tandis que le temps croît par progression arithmétique.

Le logarithme des nombres des survivants suit une ligne droite jusqu'à ce quelques-uns soient tués. *In vitro*: la pénicilline agit plus vite sur le pneumocoque que sur le streptocoque et plus vite sur ce dernier que sur le staphylocoque.

Les auteurs américains pensent que la pénicilline n'agit que s'il y a multiplication :

L'expérience montre en effet : à 37° une multiplication streptococcique en bouillon intense et une action pénicillée remarquable, à 18° la multiplication devient plus faible, l'action de la pénicilline plus modérée — à 4°6, il n'y a plus de multiplication, la pénicilline ne montre aucune action.

Les travaux de GARDNER, d'autre part, ont montré l'inhibition par la pénicilline des divisions cellulaires. Tous les auteurs admettent l'augmentation d'activité de la pénicilline par la présence de sérum et de sang; la solubilité dans le plasma, et la difficulté d'obtenir la concentration voulue dans les infections généralisées (l'élimination par les urines étant très rapide et une grande quantité détruite dans l'organisme), conduisent à fractionner les doses et à les administrer selon un horaire régulier.

Enfin, son peu de diffusion et la difficulté d'obtenir, par suite la concentration voulue au foyer d'infection font rejeter la voie parentérale.

CHAPITRE IX

PENICILLINE ET SULFAMIDES

L'état actuel du problème de la pénicilline est loin, certes, d'être aussi avancé que celui des sulfamides, ses prédécesseurs.

Néanmoins on admet unanimement que ce produit possède une action efficace contre le staphylocoque, le pneumocoque, le streptocoque.

Sulfamides : action principale contre gonocoque, méningocoque, streptocoque.

Pénicilline : action principale contre staphylocoque, pneumocoques. Comparaison qui permet de voir combien, au premier abord, ces deux anti-infectieux se complètent mutuellement. Et s'ils agissent chacun sur certaines espèces microbiennes différentes, des expériences ont déjà montré la synergie qui résultait de leur association sur un même microbe, le streptocoque, par exemple.

Les auteurs anglais et américains admettent que les sulfamides et la pénicilline ont un mode d'action semblable à savoir l'action bactériostatique. Tous sont d'accord sur un certain nombre de points : la pénicilline « in vitro » est 100.000 fois plus active que les sulfamides et « in vivo » remarquablement tolérée. Elle manifeste une activité antimicrobienne très grande, quel que soit le taux d'ensemencement, à l'inverse des sulfamides

— elle ne subit pas l'action paralysante qu'exerce sur eux la peptone qui leur fait perdre leur pouvoir bactériostatique.

A l'inverse des sulfamides, elle ne subit nullement l'influence de l'acide para-amino-benzoïque qui, même à la dose de 10 mmg., n'empêche pas l'action anti-microbienne de 10 gr. de pénicilline. Les extraits d'organes également ne modifient pas son efficacité.

Enfin, si on se rapporte au tableau de NITTI précédemment inséré on remarque que 30 mmg. au total, en trois jours « per os » de 1162 F ont amené la survivance de deux souris seulement, alors que 8 mmg. (40 U. HEATLEY par mmg.) en trois jours, en sous cutané ont eu pour résultat la survivance de 9 souris sur ce que comportait le lot.

Les voies d'introduction diffèrent également pour la pénicilline et les sulfamides; alors que ces derniers, très diffusibles, franchissent la barrière méningée et s'emploient principalement per os, la pénicilline au contraire peu diffusible, s'emploie surtout localement là où se trouve le germe, au niveau du foyer d'infection.

La toxicité de la pénicilline, bien que l'expérience ne s'appuie pas sur un nombre de cas aussi considérables que celui des sulfamides semble faible même à de fortes doses.

Action synergique acide para-amino-benzoïque et de la sulfapyridine sur la pénicilline.

L'addition à un milieu pénicillé d'acide para-amino-benzoïque augmente considérablement son activité; une solution de pénicilline sodique au 75/1.000^e additionnée d'acide para-amino-benzoïque au 1/2.500 équivaut à une solution de pénicilline au 1/40.000^e. L'action augmente parfois du double. Par contre cette synergie d'action ne

Ainsi sulfamides et pénicilline se complètent mutuellement ; toutefois leur mode d'action diffère sur plusieurs points. L'ère de la pénicilline ne relèguera pas dans l'ombre celle des sulfamides ; ces deux groupes de substances ont leurs germes favoris et si certains, comme ceux de la série Eberth, par exemple, leur échappent, on est cependant bien armé pour lutter grâce à eux, contre les différentes infections la pénicilline, en dehors de ces indications propres pouvant rendre de grands services dans les cas sulfamido-résistants.

DEUXIEME PARTIE

CLINIQUE

CHAPITRE PREMIER

PRINCIPES THÉRAPEUTIQUES

Avant d'aborder ce grand chapitre, il n'est pas inutile de dire qu'à l'heure où ces lignes sont imprimées les essais cliniques, pour si intéressants et démonstratifs qu'ils furent, ont été encore considérablement réduits à cause de la rareté de ce nouvel anti-infectieux.

Si les Etats-Unis, avec leurs immenses possibilités, ont réussi à produire une grande quantité de ce remède, les circonstances actuelles l'ont fait réserver presque uniquement aux besoins militaires; c'est donc dans le domaine des blessures de guerre que les expériences et la pratique sont le plus avancées.

Pour donner une idée de la difficulté actuelle de production, veut-on un exemple ? Pour obtenir 10 kilos par semaine de pénicilline, c'est-à-dire mille millions d'unités, il faudrait une véritable usine, qui devrait comporter

300 employés ensemençant 300.000 boîtes de 1 litre par semaine, manipulant 50.000 litres d'acétate d'amyle. Et ceci tout juste pour soigner 500 malades atteints de septicémie, si l'on admet que chacun de ces malades a besoin de 2 millions d'unités. De là le prix de revient qui fût, au début prohibitif, de l'ordre de 20.000 fr. le gramme (c'est-à-dire les 10.000 unités). Une dose courante est de 100.000 unités; le traitement d'un malade coûtait donc il y a quelque temps 30.000 fr. par jour. La valeur actuelle du médicament quoique moins élevée, demeure cependant énorme.

Vraisemblablement, seule la synthèse permettra une production à grande échelle et par là même des essais multiples et l'emploi des doses reconnues suffisantes que l'expérience aura fixées. La mise du remède dans le Commerce suivra alors.

La France actuellement n'en produit pas — Rhône-Poulenc sur les conseils du Docteur NITTI en avait préparé quelques grammes, il n'a pas poursuivi ses essais. L'Institut Pasteur de Paris en met au point actuellement une préparation semi-industrielle.

I. — LES DIFFÉRENTES PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES.

1°) LES PRÉPARATIONS AUX SELS DE PENICILLINE.

Il faut se souvenir : d'une part qu'il s'agit d'une substance labile, d'où la nécessité de conserver ces préparations à l'abri de l'air, de l'humidité et de la lumière, et d'autre part, qu'on n'a pas affaire à un antiseptique ordinaire, si bien que certains microorganismes prospèrent parfaitement au contact de la pénicilline et en paralysent l'action : d'où nécessité de manipuler toujours le médicament dans des conditions de *stérilité* parfaite.

a) Solutions pour usage local.

Elles sont à base de sel de calcium,

On fait fondre un comprimé de pénicilline dans la quantité d'eau nécessaire, afin qu'il y ait 1.000 U.O. par cc. d'eau distillée. On a, au préalable retiré le comprimé du tube avec une pince stérile et/ rescellé le tube aussitôt. Cette solution standard se conserve à la glacière mais pas plus de 14 jours. Elle sert à préparer, pour l'emploi, des solutions diluées de 250 U. O. par cc. par addition de la quantité d'eau nécessaire et/ souvent novocaïnée à 1 %.

b) Solutions pour injections parentérales.

On utilise uniquement le sel de sodium, plus difficile à préparer et légèrement moins stable mais seul bien toléré. La solution de pénicilline cristallisée de couleur jaune ou jaune-brun est dissoute dans l'eau distillée stérile ou dans l'eau physiologique, mais dans un très petit volume de solvant, de façon à réaliser des concentrations de 5.000 U. O. par cc. d'eau. On peut ainsi injecter des doses de 10.000 — 15.000 — 20.000 — 25.000 U. O. et plus, contenues dans 2 à 10 cc. de liquide.

Les usines américaines fournissent des ampoules contenant la quantité de poudre nécessaire pour donner après dilution : 5.000 — 10.000 etc... 100.000 et même 1 millions d'unités.

Notons que les échantillons de poudre les plus colorés sont, en général, les moins purs. Cette poudre contient d'ordinaire, 10 à 20 mg. de pénicilline pure, titrée en unités Oxford (et la pénicilline thérapeutique titre à l'heure actuelle de 150 à 200 unités Oxford au mg.). Poudre et solution seront conservées en glacière de 0° à 4°, en tubes scellés, ouverts seulement au moment de l'emploi. On peut garder la poudre un *mois* environ, tandis que la solution perd son activité en une dizaine de jours.

2°) LA POUDRE.

Elle est à base de sels de calcium. On associe d'ordinaire (par mesure d'économie) le sel de calcium, relativement peu purifié, à un vecteur, ou bien du 1162 F contenant 5 % de $Mg\ O_2$, ou encore, pour rendre la poudre plus fine, du sulfathiazol. Le mélange contient de 500 à 5.000 U. O. de pénicilline par gramme de poudre, suivant le degré d'infection des plaies,

CUTLER-MORTON et SANDUSKY utilisent une poudre faite d'un mélange de 10.000-20.000 U. O. de pénicilline avec 0,1 — 0,2 gr. de plasma humain desséché.

3°) LES CREMES.

On emploie les crèmes pour les brûlures et plaies superficielles ou les affections cutanées diverses, où il est plus souvent recommandé d'appliquer la pénicilline au moyen d'un produit à demi solide, doucement éliminé. On utilise *trois crèmes différentes* : l'une assez forte : on mélange à parties égales à la lanoline, de la paraffine et de l'eau distillée qui sont autoclavées ensemble, on agite la préparation pendant les dernières étapes de refroidissement, elles forment alors une crème homogène. A cette crème on ajoute une solution de pénicilline de calcium dans de l'eau distillée — on remue avec une spatule stérile afin d'obtenir une substance homogène. Le produit contient en pénicilline de 200 à 400 unités par gramme de crème.

Une autre crème, plus fluide, pouvant être absorbée par la gaze, peut aussi être utilisée dans les blessures pansées. Elle contient 12 parties de lanoline, 25 parties d'huile d'arachide et 55 parties d'eau. On ajoute de la poudre de pénicilline pour obtenir une teneur de 250 à 1.000 unités par gramme.

Une troisième enfin constituée par une dose forte seulement de 30 % de cire lanoline dans l'eau. Ceci pour éviter une irritation paraissant causée par la paraffine.

On chauffe eau et cire à 40° C puis, doucement, on les mélange dans un mortier et on remue jusqu'au refroidissement; en 10 minutes, il se forme une crème homogène — on autoclave alors 20 minutes à une pression de 10 atmos. Alors on ajoute la quantité voulue de pénicilline dissoute dans quelques cc. d'eau distillée.

Ces crèmes n'ont une conservation que de quelques jours.

N.-B. — En Angleterre on remplace la lanoline par de la *lanette* SX base servant à la préparation des pom-mades, et contenant un cétyl-alcool solide.

FLOREY et FLOREY signale un onguent pour application oculaire à base de vaseline.

4°) PASTILLES.

Tout récemment Mac GREGOR et LONG ont préconisé des pastilles de pénicilline à base de gélatine. On ajoute le remède à la gélatine ramollie à 42° et on coupe en carrés de 1 cm. épais de 3 mm., de telle sorte que chacun contienne 500 U. O. de pénicilline — Ces pastilles doivent fondre lentement dans la bouche et réalisent une antiseptie locale.

5°) LA PENICILLINE BRUTE :

En applications, on a utilisé la pénicilline brute qu'on produit facilement.

a) *Pénicilline brute liquide.*

ROBINSON et WALLACE — HOBSON et GALLOWAY — ALSTON — SANDERCOTT, DUNAYER et BUXBAUM emploient le filtrat de la culture du *P. notatum* sur milieu liquide synthétique. |

FISHER obtient une pénicilline brute, en utilisant des milieux à base d'hydrolysats de caféïne, filtrés lorsque le pH atteint 7.7.5. Le pouvoir antibactérien du matériel est faible : 12 U. O. par cc. de liquide non filtré et 25 U. O. par cc. de matériel filtré.

Les préparations de pénicilline brute, malgré leur faible concentration paraissent pouvoir servir : en pansement locaux, en gouttes instillées dans les yeux ou le nez, en pulvérisations dans la gorge, en crèmes. Elles ont l'avantage de conserver leur activité à 4° C pendant au moins sept jours.

b) *Pénicilline-Agar.*

On a fait remarquer à l'encontre des préparations à la pénicilline brute liquide, que les compresses de gaze imprégnées de filtrat, sont facilement contaminées par d'autres cultures, sèchent rapidement et perdent leur effet en collant à la plaie; elles ont une mauvaise odeur. Aussi ROBERT et MURPHY conseillent de leur substituer de la pénicilline d'Agar, obtenue en cultivant le *P. notatum* sur des boîtes d'Agar couvertes, dans lesquelles la pénicilline diffuse du troisième au sixième jour. On enlève le mycelium de surface et on peut appliquer l'agar directement sur la plaie. Il garde son efficacité pendant sept jours.

c) *Vivicilline.*

ENOCH et WALLEFSTRINER ont expérimenté sur l'animal une suspension obtenue à partir de la couche de culture liquide du *P. notatum*, située juste au-dessous du feutrage mycelium. Riche en hyphes, elle serait chez l'animal plus active que la pénicilline extraite; mais on n'est pas encore fixé sur son mode d'emploi.

Toutes les indécisions subsistant au sujet de la pénicilline brute, qui n'entre encore qu'à titre exceptionnel

dans la thérapeutique, montrent quelles possibilités peuvent se révéler dans les études ultérieures de ces produits nouveaux.

II. — REGLEMENTATION PHARMACEUTIQUE

L'usage thérapeutique de la pénicilline a été récemment réglementé en Grande-Bretagne de la manière suivante : on reconnaît trois formes commerciales de préparations qui toutes doivent être contenues dans une ampoule en verre.

1°) Filtrat de pénicilline brute P. C. F.

2°) Filtrat desséché de pénicilline brute (P. D. C. F.).

3°) Sel de pénicilline (P. S.), obtenu par processus physique ou chimique d'une des deux formes précédentes.

Ces préparations doivent présenter des garanties : de puissance (par exemple la richesse du P. S. doit être d'au moins 150 U. O. par mg.) — de stérilité — d'absence de toxicité anormale (par exemple une quantité contenant au moins 1.000 U. O. dans un volume d'eau inférieur à 0,5 cc. injectée par voie intra-veineuse, ne doit pas entraîner la mort de 5 souris de 20 g.) — d'absence de substance pyrétogène.

L'étiquette doit porter « pénicilline injectable » ou « pénicilline non injectable ». Et si la pénicilline se trouve mélangée à d'autres substances qu'un simple solvant, indiquer la nature de celles-ci et leur degré de concentration.

III. — BASES DE L'EMPLOI DE LA PENICILLINE

Notre connaissance de la façon d'utiliser la pénicilline est redevable en grande partie aux travaux expérimentaux et aux expériences *in vivo* et *in vitro*.

1°) On savait déjà expérimentalement, en effet, avant tout essai clinique,

a) que la pénicilline était remarquablement active sur certains germes particulièrement les Gram positifs et par contre sans influence sur d'autres; on pouvait donc ainsi déterminer les affections sur lesquelles son effet s'exerçait.

b) Que la pénicilline était inactivée par le suc gastrique, d'où la nécessité de rejeter la voie orale.

c) La rapidité d'élimination : on la retrouve, en effet, dans les urines 3 à 4 heures après son administration - elle y atteint une concentration maxima au bout de 20 heures, est totalement éliminée au bout de 48 heures. Les trois-quarts de la substance se retrouvent dans les urines, d'où la nécessité de fractionner les doses pour maintenir la concentration bactériostatique dans l'organisme. Le rein également la concentre; une dose faible, trop faible pour être décelée dans le sang, s'élimine dans les urines en 24 heures.

d) On savait également que la pénicilline est détruite par ébullition, par action d'agents oxydants et enzymes produits par certaines bactéries communes dans l'air, par des métaux lourds, d'où le principe thérapeutique qui en découle - on n'utilisera pas d'antiseptiques avant l'emploi de la pénicilline - on se servira de solutions fraîches et tamponnées pour éviter les variations de pH, on les protégera contre la chaleur et la contamination bactérienne enfin.

e) On savait également que les effets toxiques se montraient insignifiants après des doses très élevées chez la souris.

Telles apparaissent les données cliniques tirées d'expériences de laboratoire, auxquelles s'ajoute ce principe fondamental d'ordre clinique cette fois, à savoir le peu

de diffusion du remède dans l'organisme. Et ceci montrait tout l'avantage des injections locales pour obtenir une concentration utile au foyer d'infection — (et ni les extraits de tissus, ni le sang, ni le pus n'empêchent son action). Par voie générale par exemple il ne franchit pas, en effet, la barrière méningée — d'où l'injection intra rachidienne dans les méningites.

La voie intra-veineuse sera utilisée dans les septicémies puisqu'il s'agit alors d'un traitement local.

2°) *L'usage du traitement a révélé en outre qu'il fallait prendre, dans le détail, certains précautions utiles :*

a) N'employer que des préparations actives, en vérifiant 1 à 2 fois par semaine leur conservation antibactérienne.

b) S'assurer de leur stérilité. Quelques fautes dans la préparation peuvent les transformer en un vecteur de contamination microbienne de la zone à traiter surtout par des bactéries gram négatives — et comme on le sait — résistantes. Il serait prudent de faire passer les solutions à travers un filtre de Seitz avant l'emploi.

IV. — *MODE D'ADMINISTRATION*

1°) *Traitement général.*

L'élimination rapide, le peu de diffusion dans l'organisme font que la pénicilline doit s'administrer régulièrement toutes les deux ou trois heures, le jour et la nuit. Les doses données plus fortes que celles utilisées pour le traitement local, sont dans les cas de gravité moyenne de l'ordre de 120.000 unités par 24 heures.

a) La voie digestive n'est pas utilisable; on a fait des essais de pilules glutinisées qui avaient la propriété de franchir la barrière stomacale sans dommage mais ces

essais s'avérèrent sans résultats. Il s'agissait de capsules glutinisées constituées de gélatine recouverte d'acétate de cellulose. CHAIN et ABRAHAM ont utilisé le tubage duodénal avec succès, mais la méthode s'est avérée par trop peu pratique. On ne peut, guère avoir recours à la voie sous-cutanée, cette injection étant douloureuse.

b) L'injection intra-veineuse indolore nécessite la présence constante d'un médecin, quoique C. LYONS ait pu la pratiquer jusqu'à 500 fois chez ses malades sans un seul accident.

Au début, on n'en usait guère car l'impureté des solutions amenait rapidement l'altération de la veine et la thrombo-phlébite quasi-constante. Actuellement avec les pénicillines purifiées, l'injection intra-veineuse semble sans inconvénient mais doit faire l'objet d'une surveillance attentive.

La voie intra-musculaire donc reste la meilleure. Le produit est parfaitement toléré; on pratiquera une injection toutes les trois heures. FLEMING conseille d'ajouter aux préparations injectées de la novocaïne à 1 % pour prévenir toute douleur.

c) *Goutte à goutte*. — Quant à la perfusion goutte à goutte, on la fera fonctionner sans interruption 24 heures sur 24 heures. On incorporera la quantité d'unités nécessaire pour les 24 heures à la quantité de sérum physiologique qu'on voudra administrer pendant ce temps. Par la voie intra-veineuse l'écoulement moyen est de 20-40 gouttes par minute. On obtient ainsi presque instantanément un niveau bactériostatique dans le sang qui reste constant. C'est la méthode économique par excellence (HERRELL-FLEMING). On lui reconnaît, en revanche quelques inconvénients : la nécessité de surveiller l'écoulement à travers la canule insérée dans la veine, l'immobilité du bras infusé, si pénible quand la perfusion se prolonge pendant plusieurs jours, et enfin la possibilité

de quelques thrombo-phlébites locales, qu'on évitera par l'usage de solutions diluées et en changeant souvent de place l'aiguille. MARTIN y obvie en ajoutant 3 unités d'héparine par cc. de solution de pénicilline.

Par la voie intra-musculaire; le danger de phlébite disparaît et l'implantation de l'aiguille au niveau de la jambe permet au malade d'échapper à l'immobilité absolue. Il n'y a ni douleur, ni aucune réaction locale, si la quantité de sérum physiologique dans lequel on a incorporé la pénicilline ne dépasse pas 100 cc. Le rythme en sera très lent (10 gouttes par minute) malgré que la lenteur de l'apparition de la pénicilline dans le sang puisse paraître parfois un inconvénient.

2°) *Traitement local.*

On l'a défini le traitement idéal, la pénicilline possédant les trois propriétés fondamentales demandées à un antiseptique.

a) Elle empêche la croissance des bactéries à dilutions très élevées.

b) Elle n'a presque pas de toxicité locale.

c) Son action n'est diminuée ni par le sérum, ni par le sang, ni par la pus.

La pénicilline étant appliquée directement, une concentration beaucoup plus forte est ainsi obtenue au foyer d'infection. On économise d'autre part une quantité appréciable de produit, et l'on sait combien cette question retient l'attention à l'heure actuelle, car on compte les grammes mise en circulation.

On utilisera la pénicilline en liniment sur les brûlures, les abcès, les blessures de guerre.

La voie intra-veineuse représentera la voie locale pour les septicémies tandis que pour les méningites, on usera de la voie intra-rachidienne.

VI. — INCIDENTS ET ACCIDENTS DUS A LA PENICILLINE.

Insistons sur ce fait que cette thérapeutique n'amène ni incident ni accident sérieux. On n'a signalé aucun cas de mort dû au médicament.

Il n'a aucune action fâcheuse sur les tissus et les organes : ni sur le sang (aucune anémie — aucune diminution des leucocytes), ni sur les reins (jamais d'albuminurie ni de cylindrurie — dans des cas rares augmentation discrète de l'urée sanguine), ni sur le tissu des plaies dont la réparation anatomique ne semble pas gênée.

2°) Les incidents dus aux impuretés deviennent plus rares; on a noté parfois : frissons avec ou sans fièvre — éosinophilie (de 20 à 30 %) — céphalée — tendance lipothymique — goût désagréable dans la bouche, picotements dans les testicules, crampes musculaires — mais tous symptômes bénins.

3°) En réalité les seuls inconvénients réels du traitement sont :

La douleur locale de l'injection intra-musculaire — la thrombo-phlébite de la veine perfusée (19 cas sur 500 malades traités par BLAKE) mais qu'on évite avec les précautions que nous avons indiquées, et accessoirement la réaction méningée dans le cas de doses trop fortes de pénicilline par voie rachidienne.

4°) On a signalé enfin quelques cas de sensibilisation.

a) BLAKE a noté 14 cas d'urticaire sur 500 malades, soit au début, soit à la fin du traitement et durant de 3 à 5 jours, non influencé d'ailleurs par la suppression de la pénicilline.

b) PILE et HATTNER rapportent un cas d'eczéma chez un médecin manipulant la pénicilline. Cette sensibilisation d'ordinaire atypique n'a qu'un caractère passager.

CHAPITRE II

PENICILLINE ET STAPHYLOCOCCIES

C'est précisément la sensibilité du staphylocoque à la Pénicilline, qui attira pour la première fois l'attention sur le pouvoir microbicide de cette dernière. Et de fait, il subit *in vitro* son action d'une manière tout à fait remarquable. Confirmant ces espoirs expérimentaux, les traitements des staphylococcies ont été suivis de résultats très brillants dans les furoncles et anthrax, tout à fait sérieux dans les septicémies, fort encourageants dans les ostéomyélites.

I. — LA PENICILLINE DANS LES FURONCLES ET ANTHRAX

1°) Mode d'emploi, dose, durée.

a) Ne croyons pas que tout furoncle ou toute furonculose soient justifiables de la Pénicilline : même dans une furonculose étendue ou récidivante, le traitement classique s'impose d'abord avec la mise en œuvre de l'anatoxine antistaphylococcique notamment.

Mais on fera appel au nouvel anti-infectieux lorsqu'il s'agira d'un furoncle ou d'un anthrax à la face, surtout

s'il a son siège au niveau ou au-dessous de la lèvre supérieure. Dans ces derniers cas, on s'accordait autrefois à cause de la thrombophlébite possible du sinus caverneux à réserver le pronostic, qui devenait presque désespéré quand apparaissait le classique cordon induré, gagnant l'angle interne de l'œil, accompagné de signes toxiques et généraux. On considérait alors tout soin à peu près comme inutile et l'issue fatale suivait presque à coup sûr. L'usage des sulfamides n'abaisse que faiblement le taux de la mortalité.

Il semble bien au contraire, que la thérapeutique pénicillée fasse merveille même dans les cas les plus alarmants. Nous en avons pour preuve les essais concluants auxquels à l'hôpital Pasteur s'est livré le Docteur René MARTIN, en liaison étroite avec les Docteurs NITTI, SURÉAU et nous même.

Nous avons à soigner trois malades, en situation sérieuse atteints de furoncles ou anthrax de la lèvre supérieure ou de l'aile du nez. Ils guérissent tous les trois, comme l'indiquent les observations insérées en fin de ce chapitre.

b) On peut employer la pénicilline, aussi bien pour un furoncle en formation que pour un furoncle déjà évolué. Utiliser, dans les deux cas, l'injection locale en plein foyer de 2 à 20 cc. d'une solution titrant 1.000 unités au cc., introduire ainsi *in loco* de 2 à 20.000 unités, et répéter les injections jusqu'à l'amélioration des symptômes. On pousse l'injection dans le tissu enflammé, en suivant la technique utilisée pour une anesthésie locale à la novocaïne ou pour une infiltration à l'aide du même produit. On pique donc en sous-cutané et on introduit de plus en plus loin l'aiguille, en injectant chaque fois un peu de la solution; on repique ensuite suivant une autre direction. Et il faut lorsque la quantité choisie est complètement injectée, avoir circonscrit et infiltré la région.

La piqûre cause une douleur assez vive, mais qui ne durera guère, si on novocaïnise la solution à 2 %.

Au surplus, on aura intérêt à associer aux injections locales pénicillées un traitement per os sulfamidé (septoplix, fontamide, méthyldiazine).

2°) Résultats.

On constate alors, dans un minimum de temps (24 à 48 heures dans les furunculoses ou anthrax en formation — quelques jours dans affections plus avancées) :

a) Une amélioration considérable des signes généraux : chute de la température, retour du pouls à la normale, réapparition du sommeil.

b) Une régression des signes locaux : atténuation de la rougeur, de l'œdème et également de l'adénite quand elle existe.

c) Ainsi le furoncle ou l'anthrax, qui suivait une marche ascendante, étendant autour de lui son auréole d'œdème ou de traînées lymphangitiques, semble stoppé net. Il passe par une phase de sidération, pourrait-on dire de 24 heures, où les symptômes semblent immobilisés. Puis vient la défervescence et le furoncle pâlit et se flétrit. Il n'y a pas de suppuration, ce qui évite ces cicatrices disgracieuses que portent généralement les anciens malades.

d) On n'a pas à craindre d'accident local, ce qui est d'autant plus remarquable qu'on infiltre en tissu enflammé et septique. Nul besoin d'ailleurs de recourir à une pénicilline extrêmement purifiée, les substances pyrélogènes ne présentant pas, par cette voie la même nocivité que par la voie intra-veineuse ou même par la voie intra-musculaire.

La pénicilline semble donc dans le domaine de la staphylococcie de la face une arme merveilleuse appelée à transformer le pronostic de cette affection.

OBSERVATION N° 1

Staphylococcie de la face à point de départ nasal.

Madame B...

20 mars 1944. — Léger prurit de l'aile gauche du nez.

21 mars 1944. — Légère rougeur, prurit plus marqué, asthénie.

22 mars 1944. — Nuit d'insomnie presque complète : il existe une lésion staphylococcique diffuse de la face interne de l'aile gauche du nez, de la cloison sur sa face gauche et de là partent deux traînées importantes de lymphangite douloureuses bien visibles et perceptibles : une vers l'angle interne de l'œil avec œdème palpébral léger, l'autre vers le ganglion prétragien gauche tuméfié et douloureux — asthénie profonde. — Température 38°4, langue saburrale — absence de sucre et albumine dans les urines — bonne santé habituelle — petite lésion staphylococcique il y a sensiblement un an.

Traitement : anesthésie générale par I. V. de 50 cgr. d'Evipan sodique et injection dans le foyer initial nasal de 10 cc. de Bacté-staphylophage. Plus 6 grammes de Thiazomide de 17 heures à 13 heures le 23. Pulvérisations au Lucas Championnière — compresses humides.

23 mars 1944. — Température 38° — asthénie marquée — céphalée frontale — baisse de la vision de l'œil gauche, œdème palpébral bilatéral prédominant à gauche, œdème important du nez — augmentation des cordons lymphangitiques de l'adénite prétragienne — apparition d'une adénite sous-angulo-maxillaire gauche — pouls en rapport avec la température à partir de 13 heures 30 — en une fois, 4 comprimés de méthyldiazine, plus 1 toutes les heures — pulvérisations — cataplasmes — à 12 heures 30, consultation avec le Docteur René MARTIN, et le Docteur RENARD. Température 38° — céphalée et œdème en régression sur le matin, mais augmentation de l'adénopathie sous-angulo-maxillaire. Aucun signe de lésions orbitaires ou endocraniennes des sinus veineux. Il est décidé de faire prendre 14 grammes de méthylthiazine plus 4 gram-

mes de septoplrix au cours des 24 premières heures — de pratiquer « loco dolenti » une injection de 20 cc. de solution à 25 mmg. pour 1 cc. de pénicilline qui est exécutée à 21 heures 30 sous anesthésie générale par I. V. de 50 cgr. d'Evipan Sodique dans la lésion nasale intra-narinaire, dans des ganglions prétraglens et, sous-angulo-maxillaire et autour d'eux. Réaction douloureuse pendant environ 2 heures.

24 mars 1944. — Température 37°5 — diminution considérable des douleurs des œdèmes, des cordons lymphatiques, des adénites; régression presque totale de la lésion endo-nasale. Apparition de vomissements, céphalées, cyanose sulfamidique vers la fin de la matinée. On suspend deux heures la prise de méthyldiazine dans le courant de l'après-midi.

Au cours de la deuxième journée, 12 gr. 50 de méthyldiazine, 4 gr. de septoplrix.

25 mars 1944. — Continuation de l'amélioration — des petits accidents sulfamidiques.

26 mars 1944. — On peut considérer la guérison comme acquise — on poursuit la médication sulfamidique en principe pendant 4 jours encore à doses régressives.

En somme, il s'agit d'une lésion staphylococcique de l'hémiface gauche avec grosse réaction générale. Les sulfamides n'améliorent pas le malade qui d'ailleurs les supporte très mal, tandis qu'une seule injection de pénicilline amène une amélioration immédiate et la guérison en trois jours.

OBSERVATION N° 2

Monsieur Georges Ca..., âgé de 17 ans, est admis le jeudi 30 mai 1944 au soir, à l'hôpital Pasteur pour anthrax de la lèvre supérieure droite.

La veille, le 29 au réveil le malade souffrant de sa lèvre constatait qu'elle était enflée. Il se sent fiévreux. Au cours de la journée ces symptômes s'accroissent, et le soir la température atteint

39° : la douleur devient intolérable et empêche le sommeil. Le jeudi matin, il n'y a aucune amélioration. Un médecin consulté conseille une injection de propidon.

Cependant devant la gravité des symptômes, le malade est admis le 30 au soir à l'hôpital Pasteur. A l'entrée, la température est à 39°6 et des douleurs extrêmement vives. A la lèvre supérieure droite siège un énorme anthrax, légèrement ouvert à la partie inférieure : la poche est tendue et chaude, et on note la présence d'un gros cordon de lymphangite douloureux et induré, partant de l'anthrax et gagnant l'angle interne de l'œil. Toute l'hémiface droite est œdématisée ; il y a une adénopathie cervicale droite assez importante. On prescrit 10 grammes de méthyldiazine dans les 24 heures, et localement des pulvérisations d'eau chaude. Le malade ne dort pas, au cours de la nuit du jeudi au vendredi.

Le vendredi matin, la température est de 38°7 et les douleurs toujours aussi violentes ; toute l'hémiface droite ainsi que la paupière inférieure sont infiltrées et l'œil fermé. On note deux points de nécrose sur l'anthrax et au niveau de l'aile du nez. Devant cet état très grave, qui risque d'aboutir à une septicémie ou à une thrombo-phlébite des sinus, on décide d'adjoindre au traitement prescrit un traitement pénicillé. A 16 heures on injecte localement 250 mmgr. de pénicilline dissout dans 10 cc. et on pratique une série de petites infiltrations à hauteur de l'anthrax, le long de l'aile du nez, dans la paupière inférieure et dans la pommette. Une demi-heure plus tard, les douleurs cessent complètement et définitivement. A 22 heures le malade plus calme, a envie de dormir. La température qui était à 39° avant les infiltrations monte à 39°6.

Le samedi 1^{er} avril au matin, le malade qui a passé une bonne nuit, se sent mieux ; la température est à 38°5, localement, l'œil est légèrement ouvert, le cordon lymphangitique disparu ; la joue qui était dure devient fluctuante. Le pus continue à suinter par le pertuis de l'anthrax. On réinjecte localement 250 mmgr. de pénicilline comme la veille. Le soir, la température remonte à 39°5, mais l'amélioration se poursuit.

Après une nuit excellente le dimanche matin, la température est à 37°5; l'œil droit est libre, la masse fluctuante presque disparue; l'anthrax de la lèvre diminue de volume et la peau reprend une teinte normale; les points de nécrose ont disparu. On réinjecte à nouveau 250 mmgr. de pénicilline.

Le lundi matin, au réveil, le malade se sent complètement guéri; la température est à 37°, et oscillera désormais entre 36°8 le matin et 37°3 le soir. L'anthrax a disparu, la joue est encore légèrement tuméfiée; la peau a un aspect normal. On ramène la dose de sulfamides à 8 grammes; et on supprime les pulvérisations.

Les jours suivants, la guérison se confirmant parfaitement, on diminue rapidement les sulfamides, que l'on supprime le jeudi 6 avril.

Cette observation montre l'effet de l'injection localisée de pénicilline :

Suppression de la douleur une demi-heure à 2 heures après.

Chute de la température de 24 à 48 heures.

Amélioration des signes locaux; la collection de pus résorbée sans suppuration en 72 heures malgré la présence d'une petite fistule qui sans pénicilline aurait certainement évolué vers une large suppuration du gros bourbillon; au contraire, cette fistule s'est rapidement tarie et desséchée.

OBSERVATION N° 3

Observation du jeune J. B..., 14 ans

Début le jeudi 22 : un petit furoncle de la commissure labiale droite.

— Le vendredi : s'est gratté, tendance à l'extension vers la joue et le menton.

— Samedi : plusieurs petits furoncles apparaissent côte à côte, lèvre inférieure tuméfiée, rouge ainsi que la joue. Température à 38°5. Fontamide per os, pulvérisations.

— Dimanche et lundi : extension à toute la face droite. Température à 40°6; même traitement.

Entre le mardi à l'hôpital Saint Michel, où on décide son transport à Pasteur; il y est reçu le mercredi à 17 heures.

A l'entrée : gros anthrax de l'hémiface gauche, s'étendant en haut jusqu'à l'œil droit, tuméfié et clos et en bas jusqu'au plancher de la bouche. Figure absolument déformée. Gros bourbillion en nid de guêpes, siégeant à la commissure labiale droite. Peau rouge, tendue, très douloureuse. Température 40°6. Pouls rapide. Malade très fatigué, déglutit difficilement.

Traitement à l'entrée : 12 gr. thiazomide, 20.000 U. O. de pénicilline localement en infiltration (novocaïnée à 2 %); pulvérisations.

— Le 29, la température tombe à 39°4. Les téguments du menton et l'œil droit sont très violacés; le malade très fatigué, souffre, reste la bouche entr'ouverte, bavant, et ne peut prendre les sulfamides qu'il vomit. Une miction involontaire.

Injection nouvelle de 20.000 U. O. de pénicilline locale : pulvérisations, sérum physiologique. Le soir le pouls est faible : solucamphre en sous-cutané; l'hémoculture révèle la présence de staphylocoque doré.

— Le 30, même température, mais moins d'abattement; œdème diminué. 10 gr. de solufontamide en intra-musculaire et 20.000 U.O. de pénicilline locale.

— 1^{er} décembre. — Température 37°9 le matin et 39°2 le soir. L'œdème a considérablement diminué; on voit nettement le bourbillion qui suppure; déglutition plus facile.

A partir de ce moment, l'amélioration se poursuit de façon constante; on a commencé l'alimentation liquide, puis semi-liquide.

Une dernière fois, injection locale de pénicilline 5.000 U. O. (le 4 décembre).

En somme, à partir du 2 décembre très rapides progrès.

La température est descendue régulièrement pour se stabiliser aux environs de 37° à partir du 6 décembre.

A ce moment, très peu d'œdème ; le bourbillon s'est éliminé, la peau redevient normale.

Le malade reste dans le service jusqu'au 20 décembre, assez fatigué, avec une numération qui de 2.300.000 au 1^{er} décembre est passée à 3.500.000 le 18 décembre.

Ainsi, un énorme anthrax de l'hémiface gauche avec œdème considérable, hémoculture positive, menace de thrombo-phlébite, et état général alarmant, guéri en un peu plus d'une semaine. Notons l'action très nette de la pénicilline, puisque l'amélioration s'amorçait alors que le malade, à cause de ses vomissements n'avait pris qu'une dose insignifiante de sulfamides. Il reçut en tout 70.000 U. O. de pénicilline en injection locale.

OBSERVATION N° 4

Monsieur H. M..., 33 ans.

Entre dans le service le mardi 3 septembre 1944. Venant de l'hôpital Saint Michel où on le soignait depuis 2 jours pour anthrax très important dans le dos. Le vendredi précédent, était apparu un furoncle du dos, dégénérant très vite en anthrax. On lui avait fait à Saint Louis une injection de pénicilline, vraisemblablement très peu purifiée, car elle a déterminé des phénomènes de choc et une nécrose locale. La température s'élève à 40°, le malade frissonne.

A son entrée : état général mauvais, grande fatigue, température à 39°5.

Localement, on trouve une grosse place de nécrose en nid de guêpes, de 4 cm. de diamètre environ et suppurant, avec à l'en-tour une peau rouge et chaude sur un diamètre de 30 cm. environ. En bas, et à droite de cette plaque, il y a une zone importante de décollement et purulente ; le décollement existe, en haut, mais plus limité. La fosse sus-épineuse gauche est légèrement fluctuante. La douleur interne, empêche tout mouvement.

On injecte immédiatement, en plein foyer, 1.000 U. O. de pénicilline novocaïnée à 2 %, en tamponnant le bourbillon nécrosé, car la solution ressortait par cette issue. En même temps, on fait 1.000 U. O. de pénicilline intra-veineuse.

— Le 4 décembre : amélioration nette. La température tombe à 37°, la douleur s'apaise; la rougeur autour de l'anthrax s'atténue et la tuméfaction diminue. La zone nécrosée suppure beaucoup. Le 4 au soir température 37°9; douleurs encore vives.

— Le 5 décembre : peu de changement. Température 37°4 le matin et 38°4 le soir.

Le 6 décembre : amélioration continue; pus moins abondant mais épais. L'œdème du pourtour de l'anthrax diminue. Température : le matin 38°1 le soir 38°8.

Le 7 décembre : la température remontant, on fait une nouvelle injection de pénicilline 2.000 U. O. in loco. Température 37°6 le matin, 38°5 le soir.

Le 8 décembre : une détente considérable se produit; la température devient presque normale; dans la plaie plus nette, le bourbillon tend à s'éliminer et l'œdème diminue. Le malade souffre moins, retrouve en partie sa mobilité et commence à s'alimenter avec plaisir.

Depuis lors, amélioration continue. Retour de l'appétit et de la mobilité. La partie sphacelée correspondant au bourbillon ne se comble que très lentement mais tout le reste du dos redevient normal.

Ainsi en une semaine, à l'aide d'injections locales de pénicilline; on obtient la guérison d'un très gros anthrax avec un important sphacèle central et deux décollements.

OBSERVATION N° 5

Dans le J. A. M. A. du 6 mai 1944 : V. GOODHILL.

Rapporte un cas de thrombo-phlébite suraiguë des sinus frontaux chez un garçonnet de 5 ans, traité avec succès par la pén-

cilline. Or cette complication est de celle que l'on redoute plus particulièrement dans les affections de la tête et de la face, et avant l'apparition des sulfamides, bien rares étaient les cas de guérison constatés. Avec l'ère sulfamidée, on eût des succès plus fréquents : la thérapeutique pénicillée fera-t-elle de cette grave affection une maladie sérieuse, sans plus ? On pourrait l'espérer après lecture de l'observation suivante.

E. A... 5 ans, atteint de thrombo-phlébite suraiguë, bilatérale des sinus frontaux. Début par furoncle siégeant entre l'arcade sourcilière et la racine des cheveux. Le mal s'étend : l'œdème gagne la paupière et l'œil, légère conjonctivite.

Système musculaire extra-oculaire normal ; pupilles régulières réagissant bien à la lumière et à l'accommodation.

Fond d'œil : légère congestion veineuse.

Température 39°5. Réflexes normaux. Pas de signes méningés.

A la radio, sinus frontaux et os frontal normaux. Numération globulaire : globules rouges 4×10^6 , globules blancs 31.500 avec 8 % de neutros. Pas d'albumine ni sucre dans les urines.

Dans le pus, staphylocoque doré non hémolytique.

On se trouve donc en présence d'une furonculose de la région frontale avec thrombo-phlébite des veines frontales et rameaux supérieurs des veines faciales.

Au jours de l'admission, les sinus frontaux ne sont pas encore franchement atteints.

Immédiatement après l'entrée, on met le malade au sulfathiazol per os localement ; compresses chaudes de solution à 1 % de sulfanilamide.

Le surlendemain de son entrée, le 5 octobre était grave. L'œdème gagne la paupière inférieure. Température 41°.

L'enfant devient comateux.

Le 6 octobre œdème complet de tout l'œil droit. Les veines rétiennes injectées dénotent l'atteinte du sinus frontal. Respiration courte et rapide ; l'auscultation pulmonaire révèle une suppuration pulmonaire métastatique.

On place le malade sous une tente d'O et on lui fait des piqûres intra-veineuses répétées. On augmente, en même temps, la dose de sulfathiazol et cependant la concentration sanguine n'atteint que 4 mg. %.

Le 8 octobre. Etat comateux.

C'est alors que l'on institue un traitement pénicillé 100.000 U.O. dans une solution de dextrose à 5 %, pendant le premier jour.

En 24 heures, la température tombe à 39°, en même temps qu'elle se régularise. On fait avec la pénicilline une transfusion.

On continue aussi le traitement pénicillé pendant 12 jours, en injectant au total 975.000 U. O.

L'état n'a cessé de s'améliorer; la température tombe à 37°5 le septième jour; l'œdème frontal a complètement disparu. Le furoncle guérit.

Le 15 octobre. L'hémoculture est devenue négative et le restera. Comme seule réaction à la pénicilline, on note un urticaire généralisé qui dure les 13 et 14 octobre.

Le 16 octobre l'examen ophtalmologique montre une ophtalmoplégie externe gauche, et externe droit partielle, un œdème bilatéral, et un engorgement bilatéral des veines rétiniennes, marquant la fin de la thrombose des sinus frontaux.

Le malade guéri au point de vue général, se trouve en excellente condition physique. Seul l'état oculaire reste déficient, avec ptose de la paupière supérieure gauche et ophtalmoplégie bilatérale externe.

Un mois plus tard le janvier 1944 : la ptose gauche disparaît et la musculature de l'œil fonctionne parfaitement.

Ainsi, thrombophlébite des sinus frontaux et des veines crâniennes. Aucune action du sulfathiazol. Entrée en scène de la pénicilline, suivie d'une chute de température en 12 heures et par la suite, de la guérison.

II. — LA PENICILLINE DANS L'OSTEOMYELITIS

On ne possède en France que de très rares observations d'ostéomyélite traitée par la pénicilline; aussi doit-on se référer à la littérature anglo-saxonne, qui a mis en lumière quelques points forts intéressants.

Il y a lieu de distinguer, au point de vue des résultats obtenus, les ostéomyélites aiguës et les ostéomyélites chroniques. Dans les premières, le traitement médical suffit quelquefois et de toutes façons, limite considérablement la nécessité d'interventions chirurgicales; il s'accompagne d'un pourcentage de 90 % de guérison. Dans les secondes, le traitement chirurgical reste indispensable et le pourcentage des guérisons ne dépasse pas 17 %.

On remarque aussi que la pénicilline, d'une façon générale, se montre plus active vis-à-vis de l'ostéomyélite des os plats qu'envers celle des os longs.

1°) — LA PENICILLINE DANS LES CAS AIGUS

a) Mode d'administration, doses, durée du traitement.

On utilise la pénicilline par voie locale et par voie générale :

Locale à cause de la lésion osseuse.

Générale à cause de la bactériémie.

Quelques auteurs cependant, parmi lesquels LEVEUF à Paris, considèrent la période bactériémique comme une première phase de la maladie où l'organisme ne localise pas encore la lésion, et qui s'effacerait spontanément pour faire place à celle de la localisation osseuse. Une

fois celle-ci réalisée, il deviendrait superflu de se préoccuper du traitement par la voie générale.

Quoiqu'il en soit, et pour plus de sûreté, on emploiera de préférence la perfusion lente intra-veineuse, associée à l'intra-musculaire.

On arrive à instiller des quantités importantes par perfusion lente dans la cavité diaphysaire. Les doses varient beaucoup, de 500.000 à 2 millions d'unités. On prolongera le traitement pendant une durée de deux à trois semaines, parfois plus.

Cependant, assez souvent l'intervention chirurgicale s'imposera, mais conservera toujours un caractère limité et ne se pratiquera que lorsque le malade aura été amélioré au point de vue général et local.

En dehors de la simple ponction du pus avec une grosse aiguille, ce qui ne constitue pas un acte chirurgical proprement dit, on pourra recourir à l'incision et au drainage du pus au point déclive, à l'extirpation du séquestre s'il s'en forme un. Cette dernière opération ne se fera qu'après disparition des signes évolutifs et se trouvera facilitée du reste par le fait que le séquestre sera très limité.

Au cours du traitement chirurgical, on pourra faire appel localement à la pénicilline; soit en poudrant la plaie avec un mélange de pénicilline et de sulfamide, soit en suturant la plaie formée, de manière à la transformer en cavité fermée, pour y injecter une solution de pénicilline comme dans le cas d'une blessure. Toujours on assurera l'immobilisation du membre atteint.

b) Résultats.

Le traitement a de prompts effets mais on ne saurait ici faire usage des mêmes critères d'amélioration que pour les sulfamides. La température, par exemple, si elle

peut tomber en 3 ou 4 jours, reste oscillante souvent et monte même plus haut qu'au début, ne rejoignant la normale qu'une fois la résolution faite. Malgré tout, le malade se sent mieux rapidement, retrouve le sommeil, la douleur diminuant d'intensité.

Localement, la suppuration diminue très vite, le pus se stérilise vers le quinzième jour et la fermeture de la plaie, lorsqu'il y a acte opératoire, se produit du trentième au cinquantième jour.

Radiologiquement, on s'étonnera de rencontrer parfois une raréfaction osseuse qu'on se gardera d'interpréter d'une façon pessimiste. Elle se produit rapidement en trois jours, une semaine parfois, mais il faut y voir seulement l'indice d'une absorption rapide d'un tissu osseux endommagé. L'os par contre, se récalcifiera plus vite par la suite.

2°) — LA PENICILLINE DANS L'OSTEOMYELITE CHRONIQUE

Le tableau est ici tout autre, ce qui s'explique aisément :

En effet, il faut que quatre conditions essentielles se trouvent remplies pour qu'agisse d'une façon rapide et efficace la pénicilline, à savoir : un organisme sensible, un dosage adéquat, un accès complet, l'absence de tissu mort. Or dans l'ostéomyélite chronique manquent les deux dernières conditions. On se trouve en présence de malades, dont l'infection dure depuis longtemps, avec des fusées purulentes, des fistules et des séquestres nombreux. Comment alors faire pénétrer la pénicilline partout ?

On fera donc un traitement local avec les solutions et parfois même la pénicilline brute.

Toutefois, la pénicilline ne pouvant entrer en contact avec tous les points infectés, l'intervention chirurgicale devient nécessaire. Il conviendra d'enlever tous les séquestres, de mettre à plat les trajets fistuleux, de débri-der soigneusement les fusées purulentes, toutes précau-tions sans lesquelles on court au-devant de rechutes ou d'échecs. La pénicilline complètera heureusement ces soins locaux, en amenant une amélioration notable des lésions.

A son actif, notons du reste, que dans ces cas chro-niques comme précédemment dans les cas aigus, l'emploi du nouveau remède semble avoir supprimé la mortalité.

OBSERVATION N° I

Ostéomyélite et septicémie (1)

Monsieur M. B..., fermier, 29 ans, hospitalisé le 10 octobre 1943, pour faiblesse, frissons, fièvre à 40°, douleur de la hanche droite durant depuis 3 semaines, amaigrissement de 9 kilos. On a, pendant ce temps administré des sulfamides.

Dans les antécédents immédiats, on trouve une grippe avec an-gine.

— A l'entrée, le malade semble faible et très fatigué; il se plaint d'une violente douleur à la hanche droite; température 40° et frissons. Poumons, cœur, yeux, oreilles, nez et gorge absolument normaux, mais la rate légèrement augmentée de volume.

— La température se maintient de 38°5 à 39°4 pendant 13 jours. Puis apparaît une vive douleur du genou droit. A l'examen, jambe fléchie, peau du genou et de la base de la cuisse tendue, chaude, douloureuse au palper et à la pression.

Numération : 4.160.000 G. R. et 6.400 G. B. dont 58 % poly-nucléaires.

(1) O.-C. ERICKSEN, J. A. M. A., 8 avril 1944 — 124.

Dans l'hémoculture positive, on trouve des staphylocoques blancs en grande quantité.

A la radio : zone de nécrose de la moitié inférieure du fémur droit.

On fait prendre d'abord au malade de fortes doses de sulfadiazine (12 gr. par jour), mais sans effet marqué après 4 jours, puis de la méthyldiazine jusqu'au douzième jour et encore sans succès.

Le 1^{er} novembre 1943. Transfusion.

On a une hémoculture toujours positive, tandis que l'état général décline. A ce moment, des lésions cutanées apparaissent sur les jambes, l'abdomen, les bras, une quarantaine, de la grosseur d'un pois, douloureuses, violacées, non fluctuantes. On en incise une, d'où ne sort pas de pus, mais un prélèvement y révèle la présence de staphylocoques.

Le 11 novembre 1943, c'est-à-dire 17 jours après l'entrée du malade à l'hôpital et 38 jours après le début de la maladie, on eut la chance d'obtenir 200.000 U. O. de pénicilline (sel de sodium).

On lui injecte immédiatement en I. V. 40.000 U. O. dans 100 cc. de solution isotonique, puis 40.000 U. O. en goutte à goutte I. V. quotidien, pendant 3 jours.

Aussitôt les lésions cutanées disparaissent.

La température baisse, se stabilise à un niveau sub-normal. La douleur fémorale persiste spontanée mais non à la pression et il y a encore tuméfaction.

Chaque injection de pénicilline est suivie d'une ascension thermique à 40° ne durant chacune qu'une demi-heure.

Cette constatation conduit à injecter le remède en I. M. à partir du quatrième jour. On donne à nouveau 20.000 U. O. à raison de 5.000 U., toutes les 6 heures, pendant 4 jours, et par cette voie, on ne constate aucune réaction.

Dès lors, l'état général se maintient meilleur : température à 37°5. Hémoculture négative. La radio montre une zone opaque calcifiée à la place de la zone ostéolytique primitive.

Ainsi : ostéomyélite du fémur droit avec septicémie et très mauvais état général. Aucune action des sulfamides. Guérison par 200.000 U. O. de pénicilline, sans intervention chirurgicale.

OBSERVATION N° 2

Ostéomyélite de l'humérus droit

1°. — M. V..., 29 ans, vient consulter à l'hôpital Pasteur au début de mal.

Il a souffert en avril d'un flegmon de l'amygdale droite, traité par fontamide per os, à raison de 10 comprimés par jour pendant 2 jours : guérison le 9 avril 1944.

Il a ressenti alors de vagues douleurs du bras droit : le malade pense à un rhumatisme : il prend du salicylate qui n'a aucun effet, pas plus d'ailleurs que des badigeonnages à l'essence de térébenthine.

A la consultation, on constate une tuméfaction du tiers supérieur de l'humérus droit, circulaire, profonde, très douloureuse ; la peau est rouge et chaude. Température 38°. La radio révèle l'ostéomyélite.

Intervention pratiquée le 6 mai : incision d'un abcès sus-périosté par le Docteur MIALLET.

A la sortie le 26 mai, une fistule suppurant persiste. On prescrit de l'iodoseptolix (8 gr. par jour, 3 tubes).

On injecte alors 500 U. O. de pénicilline, au contact de l'os à travers la fistule. Le lendemain diminution importante de la douleur. Celle-ci réapparaît le 28 juin (après une promenade en bicyclette).

Le 29, on réinjecte 500 U. O. de pénicilline au contact de l'os ; le lendemain presque plus de douleur, et la suppuration disparaît. Une troisième injection de 500 U. O. ramène la guérison complète.

Signalons par ailleurs, WILLIAM et NICOLS, en Amérique qui rap-

portent 2 cas d'ostéomyélite de l'os frontal (os plat) qui furent guéris par le nouveau traitement.

Le premier était un homme portant à la radio une sinusite frontale totale gauche avec abcès de l'os frontal gauche. L'hémoculture positive avait résisté à la sulfadiazine.

Injection en I. V. de pénicilline pendant 14 jours, à savoir 44.000 U. O. dans deux litres de ClNa isotonique les premières 24 heures, et 3.300 U. O. ensuite.

L'hémoculture devient négative en 72 heures. Cependant, on juge bon de pratiquer une intervention pour drainage local.

Le sujet sort ensuite de l'hôpital, après guérison complète au bout de 20 jours et ayant reçu en tout 500.000 U. O.

Dans le second cas, il s'agit d'un homme également, qui avait subi une intervention et un traitement à la sulfadiazine et au peroxyde de zinc pendant 10 semaines sans résultats appréciables.

On administre la pénicilline de la même façon que dans le cas précédent et aux mêmes doses.

L'hémoculture devient négative en 30 heures; les maux de tête, qui depuis 2 mois n'avaient pas cessé, s'arrêtent. On n'eut pas à poursuivre le traitement plus de 8 jours. A ce moment la guérison survint, avec assèchement complet d'une fistule et disparition de toute douleur.

Sortie du malade 11 jours après l'admission.

III. — LA PENICILLINE DANS LES AUTRES AFFECTIONS A STAPHYLOCOQUES.

a) *Septicémies.*

1°) Doses, durée du traitement, voies d'introduction.

Il faut d'emblée employer des doses élevées allant de 500.000 à 2 millions d'U. O., pendant 7 à 10 jours et

parfois plus : un traitement insuffisant expose à la pénicillo-résistance.

Les injections se feront en I. V. et I. M. ou, ce qui permettra d'abaisser les doses journalières, en perfusion par I. V. ou I. M.

2°) Résultats :

On sauve ainsi 3 malades sur 4.

Les échecs proviennent soit d'une lésion endocardique, soit du terrain (malades âgés, diabétiques) soit d'une complication intercurrente (broncho-pneumonie, par exemple) soit enfin de l'emploi de doses insuffisantes ou d'une interruption prématurée du traitement.

En général, la température tombe au troisième ou quatrième jour et l'hémoculture devient négative vers la deuxième semaine.

b) Dans les affections qui suivent, les doses employées sont moins fortes et le traitement plus court.

1) Pleurésies purulentes : traitement à la fois général et local : on injectera 50.000 U. O. tous les deux jours (KIEFER) après évacuation du liquide; parfois on se contentera de 20.000 unités.

2) Dans les cas de cellulite, mêmes prescriptions générales mais on injecte la pénicille après incision et pose de tube comme pour le traitement des blessures.

3) On procédera de même dans les abcès chauds baux où la résolution s'obtient rapidement (de 24 à 50 heures).

4) Dans les infections urinaires à streptocoques, la pénicilline ne donne presque jamais d'échec, quand il s'agit de cas aigus, alors que 50 % de cas chroniques se révèlent rebelles au traitement.

c) Pénicilline et phlegmon périnéphrétique.

Bien qu'il ne faille pas voir dans le phlegmon périnéphrétique une affection due uniquement au staphylocoque, ce germe paraît cependant le plus souvent responsable de cette affection. C'est pourquoi nous avons cru devoir l'introduire dans ce chapitre.

La pénicilline donne ici de très beaux résultats : nous n'en voulons pour preuve que deux guérisons récemment observées :

La première, rapportée par MM. LAMY et AUSSANAIRE concerne un malade de 55 ans chez qui l'intervention fut jugée urgente, mais ajournée en raison de la mise en œuvre du traitement pénicillé : il reçut 900.000 U. O. en 9 jours en I. M. dont 480.000 les 72 premières heures.

La seconde, fut observée à l'hôpital Pasteur où le Docteur René MARTIN, le Docteur FRIBOURG-BLANC et nous-mêmes avons eu l'occasion récemment de soigner un homme de 44 ans, entré dans le service pour pyrexie d'origine indéterminée. Malgré la notion d'une furonculose récente du cuir chevelu, les symptômes et, en particulier un ictère, égarèrent le diagnostic jusqu'au jour où apparut une douleur brusque dans le flanc gauche, suivie, le lendemain, d'une contracture de la masse sacro-lombaire gauche et s'accompagnant de polynucléose sanguine élevée. Dans ce cas comme dans l'observation précédente, on sursoit à une opération jugée urgente pour tenter le traitement pénicillé.

Le malade reçoit en tout 740.000 U. O. en une semaine, en I. M. : la guérison est complète; elle se produit, du reste, au bout de trois jours, mais on poursuit le traitement une semaine pour plus de sécurité.

CHAPITRE III

PENICILLINE ET STREPTOCOCCIES

La pénicilline agit différemment, suivant qu'il s'agit du streptocoque hémolytique, viridans ou anaérobie. Bien qu'elle agisse sur tous les trois « in vitro », « in vivo » elle se montre à des dilutions très élevées, très active sur le premier et beaucoup moins sur les deux autres. D'une façon générale les résultats apparaissent :

Excellents dans les affections des séreuses : méningites, pleurésies, arthrites, dans les septicémies à hémolytique, dans les ostéomyélites à strepto, les sinusites ;

Un peu moins favorables dans les anaérobies, affections cutanées, et sous cutanées, cellulites, érysipèles ;

Et médiocres dans les abcès du cerveau, du foie, les infections utérines (germe anaérobie).

Les affections à streptocoques hémolytiques réagissent mieux que celles à streptocoque anaérobie et ces dernières mieux encore que celles à streptocoque viridans (endocardite lente subaiguë d'Osler).

DOSES UTILISEES : dans les cas de streptocoque hémolytique : la dose journalière injectée est de 60.000 à 100.000 U. O. par jour.

Le traitement dure de 4 à 7 jours. On associe le trai-

tement local chaque fois qu'il est nécessaire dans les affections des séreuses.

Dans les cas de streptocoque anaérobie : les quantités injectées sont plus importantes : 100.000 à 150.000 U. O. par 24 heures. Le traitement dure 10 à 15 jours en tout.

S'il s'agit enfin de streptocoque viridans, les résultats sont peu brillants malgré des traitements intenses et prolongés.

Dans les septicémies, on obtient des succès remarquables. Sur une statistique groupant des résultats obtenus par un ensemble d'auteurs anglais, on relève une proportion de 70 % de guérisons, la plus grande partie des échecs étant due à des septicémies à streptocoque anaérobie.

On trouvera plus loin l'observation d'une de nos malades de l'hôpital Pasteur, guérie d'une septicémie puerpérale à streptocoque hémolytique.

LA PENICILLINE DANS L'ENDOCARDITE D'OSLER :

Dans l'ensemble, on obtient peu de succès. On a signalé quelques cas de guérison, mais il semble que l'on doive plutôt parler de rémission, les sujets n'ayant plus présenté de signes cliniques d'infection, leurs hémocultures étant devenues négatives, mais la durée de surveillance s'est bornée à une période trop courte pour que l'on puisse se prononcer définitivement.

Par contre, on a signalé de nombreux échecs; on dut prolonger les doses injectées jusqu'à obtenir le total considérable de 7 millions d'unités et sans succès.

Certains auteurs pensent qu'une fois la pénicilline obtenue à une grande échelle, on pourra en associer de hautes doses à des sulfamides, en même temps qu'on pratiquera l'ablation chirurgicale des foyers infectieux, et obtenir ainsi de meilleurs résultats.

SEPTICEMIE A STREPTOCOQUES HEMOLYTIQUE GUERIE PAR LA PENICILLINE

Madame Lucie R..., âgée de 46 ans est admise à l'hôpital Pasteur le 12 octobre 1944 avec le diagnostic de septicémie à streptocoques (hémoculture positive en ville).

La malade a fait une *fausse-couche* le 3 août 1944 (4 mois et demi), elle a été curetée le soir dans des conditions difficiles du fait d'un bassin vicié, cette femme n'a jamais mené une grossesse à terme.

Les jours suivants, l'état est aussi bon que possible : on ne note ni température, ni pertes; la malade reste cependant très fatiguée, ne se « remet » pas, suivant son expression.

Une semaine environ après (c'est-à-dire aux environs du 10 août) la température s'élève, en même temps qu'apparaît le premier frisson; le soir, vers 17 heures la température est à 40°.

A partir de ce moment, tous les 3 à 4 jours, il se produit un frisson intense durant quelques instants, suivi de tremblements et accompagné de température 40° et plus.

Entre les frissons, la température est subnormale. La malade se plaint de violentes douleurs lombaires, de douleurs à la miction (on note la présence de colibacilles dans les urines).

L'hémoculture révèle la présence de streptocoques.

Le médecin institue un *traitement sulfamidé* par la Thiazomide, et on y adjoint du Campolon et de l'Uroformine.

Malgré ce traitement, l'état de la malade demeure stationnaire jusqu'à son entrée à Pasteur le 12 octobre, c'est-à-dire pendant *deux mois*; le tableau clinique demeure sensiblement le même.

A son entrée le 12 octobre à midi, la malade est très fatiguée, pâle, frissonnante; la température est à 38°3, le pouls à 100.

On note un petit foyer pulmonaire de la base gauche, avec

râles crépitants et léger souffle. La malade souffre de très violentes arthralgies de la hanche et du genou droits. On prescrit une injection intra-veineuse de 1/4 de milligramme de : Ouabaïne — en plus Eucalyptine et du Solucamphre.

Le soir on pratiquera une *transfusion de 300 cc.*

L'hémoculture relève la présence de *strepto-hémolytique*.

A 17 heures la température est à 40°3 — la malade fait un frisson très violent.

On institue *immédiatement un traitement pénicillé.*

La malade reçoit ainsi : *le 12 octobre :*

A 18 heures 1 amp. I. V. soit	20.000 U.
A 21 heures 1 amp. I. V. soit	20.000 U.
A 24 heures 1 amp. I. V. soit	20.000 U.
soit	60.000 U.

Le 13 octobre :

A 3 heures 1 amp. I. V. soit	20.000 U.
A 6 heures 1 amp. I. V. soit	20.000 U.
A 10 heures 1 amp. I. V. soit	20.000 U.
A 14 heures 1 amp. I. V. soit	20.000 U.
A 18 heures 1 amp. I. V. soit	20.000 U.
A 22 heures 1 amp. I. V. soit	20.000 U.
soit	120.000 U.

en tout

Le 14 octobre :

A 2 heures 1 amp. I. M. soit	20.000 U.
A 6 heures 1 amp. I. V. soit	10.000 U.
A 10 heures 1 amp. I. V. soit	10.000 U.
+ Ouabaïne 1/4 mg.	
A 15 heures 1 amp. I. M. soit	10.000 U.
A 20 heures 1 amp. I. V. soit	10.000 U.
soit	60.000 U. en tout

Le 15 octobre :

A 1 heure 1 amp. I. M. soit	10.000 U.
A 6 heures 1 amp. I. M. soit	10.000 U.
A 11 heures 1 amp. I. V. soit	10.000 U.
	+ Ouabaïne 1/4 mg.
A 16 heures 1 amp. I. M. soit	10.000 U.
A 21 heures 1 amp. I. V. soit	10.000 U.

soit 50.000 U. en tout

Le 16 octobre :

3 heures 1 amp. I. M. soit 10.000 U.

La malade a donc reçu depuis son entrée 300.000 U. de pénicilline.

A ce moment, la température redevenue normale, la malade se sent mieux — a beaucoup moins froid; les arthralgies s'atténuent légèrement.

Du fait de la *rareté de la pénicilline*, on *interrompt le traitement* et l'on assiste, dès le 18 octobre à la réapparition de violents frissons et d'un important clocher thermique.

La température qui était le 17 *au matin* à 36°9 atteint son maximum le 19 au soir avec 39°8.

Le traitement pénicillé, interrompu le 16 dans la *nuit*, est *repris* le 19 octobre au matin, et on y adjoint 8 gr. par jour de sulfadiazine per os.

La malade reçoit :

<i>Le 19 octobre :</i>	90.000 unités	} en I. M.
<i>Le 20 octobre :</i>	90.000 unités	
<i>Le 21 octobre :</i>	60.000 unités	
<i>Le 22 octobre :</i>	40.000 unités	
<i>Le 23 octobre :</i>	30.000 unités	
<i>Le 24 octobre :</i>	30.000 unités	

soit au total 350.000 unités

La température, à 39°8 le 19 au soir, tombe à 38°1 le 20 au matin, et à 38° le 20 au soir.

Elle gagne ensuite la normale, dont elle ne s'écartera que très peu par la suite. Les frissons ont disparu, la torpeur s'est dissipée. Seules les arthralgies persistent encore pendant quelques jours, en s'estompant d'ailleurs progressivement.

Une numération globulaire donne la formule suivante :

G. R. : 2.600.000.

G. B. : 10.000.

Poly. neutro. : 80 %.

Lymphocytes : 18 %.

Monocytes : 2 %.

Actuellement : la malade va bien.

Sa température se maintient aux environs de 37°. L'appétit est excellent, la formule sanguine normale et aucun signe infectieux ne subsiste.

En résumé, il s'agit donc d'une femme, atteinte de septicémie à streptocoque hémolytique : après une évolution de deux mois, la malade entre à l'hôpital dans un état alarmant; elle reçoit une première série d'injections de pénicilline (200.000 unités en tout). Les symptômes s'amendent. Le manque de produit oblige à interrompre le traitement, et tous les symptômes reprennent dans toute leur intensité.

Le traitement repris à nouveau quelques jours (pendant lesquels la malade reçoit 350.000 unités) associés à la sulfadiazine, conduit rapidement à une guérison définitive.

*
**

Cette observation pour simple qu'elle soit, signe donc le succès de la pénicilline, après l'échec du thiazomide.

Le fait qu'une rechute soit survenue à la fin de la

première série de pénicilline confirme la nécessité sur laquelle nous avons à plusieurs reprises insisté de traiter les malades par des doses fortes et prolongées (les Américains comptent quatre jours de traitement après la défervescence).

CHAPITRE IV

PENICILLINE ET PNEUMOCOCCIES

In vitro, la pénicilline inhibe complètement le pneumocoque à des dilutions avoisinant le 1/250.000° : à ces expériences ont répondu les essais thérapeutiques.

I. — DANS LA PNEUMONIE.

On réserve la pénicilline aux cas de pneumonie sulfamido-résistante; elle s'y montre remarquablement efficace car on obtient un pourcentage de guérison voisin de 70 % des cas sulfamido-résistants. Encore, dans les 30 % de mortalité rentre-t-il de nombreux cas de pneumonie des vieillards.

On l'utilise à doses moyennes : 10.000 unités toutes les quatre heures par la voie intra-musculaire pendant trois à cinq jours.

On peut, dans les formes sévères, associer la voie intraveineuse : on fera par exemple deux injections par jour de 20.000 unités.

Les résultats se montrent excellents, les signes généraux s'amendent en 24 heures, les signes fonctionnels également. Quant aux signes physiques, on obtient leur résolution encore plus vite qu'avec les sulfamides.

II. — DANS LES PLEURESIES PURULENTES.

La pénicilline évite, bien souvent, l'intervention chirurgicale.

Il est *nécessaire* d'associer le traitement *local* au traitement *général*.

On injecte une solution de sel Ca de pénicilline (le moins hygroscopique) en intra-pleurale à la dose de 20.000 à 30.000 unités tous les deux jours et à raison d'une seule injection par jour, la concentration se maintenant suffisante, et l'on poursuivra le traitement jusqu'à stérilisation du liquide et amélioration clinique, ce qui se produit généralement après quatre ou cinq injections. Avant chacune d'elles, il sera nécessaire de pratiquer l'aspiration d'une quantité de liquide aussi abondante que possible. L'état du malade s'améliore rapidement.

Il ne persiste, le plus souvent, qu'une petite zone liquidienne aseptique à la base, qu'on peut évacuer.

CHAPITRE V

PENICILLINE ET INFECTIONS INTRA - CRANIENNES

Bien que nous classions les affections suivant les germes qui les engendrent, il nous a paru plus commode de rassembler en un seul chapitre, le traitement des affections intra-crâniennes par la pénicilline et, en particulier, les méningites.

Aussi n'avons pas mentionné ces affections dans les chapitres consacrés à l'étude des différents germes.

I°. — PENICILLINE DANS LES MENINGITES EN GENERAL.

La rareté du produit (éternelle question !) fait, ici encore, envisager la question sous le même angle : on ne va pas soigner n'importe quelle méningite cérébro-spinale avec de la pénicilline, bien qu'elle doive ici se montrer efficace, les sulfamides suffisant parfaitement. On ne soignera pas non plus par cet anti-infectieux une méningite tuberculeuse, la pénicilline se montre sans action sur elle. Mais on l'appliquera chaque fois qu'il s'agira d'une infection se montrant au-dessus des ressources de la thérapeutique et dont on sait le germe sensible « in vitro »

à la pénicilline, ou quand on se heurtera à la sulfamido-résistance du germe.

Ainsi parmi les méningites, on doit distinguer :

1) Celle qui réagit bien aux sulfamides : la méningite à méningocoques.

2) Celles qui sont au-dessus de toute thérapeutique :
La méningite tuberculeuse;

La méningite à Pfeiffer également, (où les cas de survies sont rares et la pénicilline sans effet sur ce germe.

3) Celles qui réagissent peu aux sulfamides mais dont les germes sont très sensibles à la pénicilline :

— La méningite à pneumocoque : dont le diagnostic équivalait presque à un arrêt de mort avant l'ère sulfamidée (99 % de décès). Certes les premiers essais de sulfamides ne furent pas brillants, mais l'apparition de nouveaux composés : les diazines, en permettant une concentration sanguine de l'ordre de 60 mmgr. % (taux encore jamais obtenu) a amené des survies plus nombreuses. Cette affection qui est surtout l'apanage du nourrisson jusqu'à deux ans, a vu son pronostic transformé par la mise en application de la pénicillothérapie.

— La méningite à staphylocoques : où les sulfamides se sont montrés peu efficaces.

C'est dans ces méningites que l'on emploie actuellement la pénicilline.

Les premiers essais intra-rachidiens furent tentés par FLEMING et l'Ecole d'Oxford sur un cas de méningite à streptocoque; ce fut un succès. Il s'agissait d'un homme de 52 ans qui était soigné depuis trois semaines et qui avait subi un traitement par la sulfapyridine et le sulfathiazol sans succès.

La pénicilline fut administrée en intra-musculaire toutes les deux heures pendant 13 jours avec des doses va-

riant de 90.000 à 240.000 unités par jour; 34 heures après la première injection, l'amélioration était bien définie; du septième au dixième jour, on donna la pénicilline par voie intra-rachidienne en association avec la voie intra-musculaire. Le malade reçut au total d'environ 2.000.000 d'U.; en 15 jours la température devenait normale, il n'y avait plus de signes méningés et le liquide était stérile.

Ce premier cas fit sensation, les essais thérapeutiques se multiplièrent, les cas de guérison aussi.

A l'heure actuelle, en France, pour traiter une méningite par la pénicilline, on utilise le plus souvent, la seule voie intra-rachidienne.

Tout en reconnaissant que la solution injectée par voie générale ne diffuse que très peu à travers le liquide céphalo-rachidien, les auteurs anglo-saxons (RAMMELKAMP et KEEFER en particulier) préconisent cependant l'association des deux méthodes d'administration, donnant ainsi à l'organisme le bénéfice de toutes les voies. S'il y a cloisonnement, on aura recours à des injections sous-occipitales, à la ponction ventriculaire s'il s'agit d'un nourrisson et même parfois d'un adulte.

D'une manière générale on injecte, dans les méninges de 5 à 20.000 unités, maxima, suivant la gravité de l'infection, jusqu'à ce que le liquide soit stérilisé, et le tableau clinique amélioré; les doses varient d'ailleurs avec le germe en cause.

On associera ce traitement aux sulfamides aux doses habituelles et en particulier aux diazines dont la tolérance, la concentration sanguine et l'effet anti-bactérien semblent supérieurs à ceux obtenus avec les sulfamides précédents et qui suffiront après la médication pénicillée, à assurer un traitement d'entretien et à prévenir les rechutes.

Ajoutons que la pénicilline en intra-rachidien peut se

joindre à une solution de sulfamides, l'association ne donnant lieu à aucune diminution du pouvoir actif de l'un et l'autre produit, à condition toutefois que l'on ne fasse pas le mélange avec une solution de sulfamides chauffée auparavant.

II. — LA PENICILLINE

DANS LES DIFFÉRENTES SORTES DE MENINGITES

1°) DANS LA MENINGITE A MENINGOCOQUE :

a) *Doses — durée du traitement* : malgré les résultats toujours excellents obtenus par l'emploi de ce produit, dans l'état actuel des choses, on le réservera aux cas sulfamido-résistants. On utilisera la voie intra-rachidienne, qui semble, à elle seule, suffire — on injectera 10.000 unités en une injection par 24 heures — les Anglo-Saxons associent la voie intra-musculaire aux doses de 5.000 unités par heure ou 15.000 unités toutes les trois heures.

Le traitement aura une courte durée : deux jours en moyenne. Ce schéma sera naturellement modifié si l'on trouve une hémoculture positive, le traitement durera davantage; ou si la forme est grave (coma qui se prolonge) ou encore si apparaissent des complications (otite, arthrite, péricardite) : dans ces cas on associera le traitement local.

b) *Résultats* : guérison, en général, très rapide, le malade sort du coma en 24 heures, le plus souvent; la température diminue en 50 heures, le liquide céphalo-rachidien se stérilise rapidement (souvent même après la première injection rachidienne, presque toujours après trois injections).

2°) DANS LES MENINGITES A PNEUMOCOQUES.

a) *Doses — durée du traitement* : il y a intérêt ici à associer le traitement pénicillé au traitement sulfamidé (sulfadiazine ou méthyldiazine) dont on a vu les avantages. La concentration sulfamidée dans le sang devra atteindre 15 à 20 mmg. pour 100 cc.

On donnera la pénicilline aux doses suivantes :

En I. M. :

(Chez l'adulte : 5 à 10.000 U. toutes les trois heures) ;

(Chez le nourrisson 1.500 à 2.000 unités toutes les trois heures).

En I. R. :

(Chez l'adulte : 10.000 à 20.000 U. deux fois par jour) ;

(Chez le nourrisson : 5.000 à 10.000 U. deux fois par jour, et ceci pendant 2 à 4 jours).

Le traitement durera en tout, de 4 à 20 jours.

b) *Résultats* : les pneumocoques disparaissent rapidement à l'examen direct et à la culture. Le pourcentage de guérisons se fixent actuellement aux environs de 50 %.

Les rechutes assez fréquentes après la cessation du traitement, sont cependant sensibles à sa reprise.

3°) DANS LES MENINGITES A STAPHYLOCOQUES.

Le traitement sera à la fois rachidien et général. — Les doses sont assez faibles en injection intra-rachidienne 15.000 unités par jour, et assez fortes, par contre, en intramusculaire 500.000 unités en tout.

Les résultats se montrent satisfaisants ; au moins dans les statistiques américaines et FLEMING confirme ces chiffres. Le traitement se poursuit une dizaine de jours.

4°) DANS LES MENINGITES A STREPTOCOQUES.

La pénicilline suivant le schéma indiqué au début de ce chapitre, donne des résultats remarquables.

OBSERVATION N° 1

Monsieur M... J..., admis en août 1943 avec une fracture du crâne (zone frontale gauche et lame criblée) à la suite d'une chute. Un mois d'hospitalisation dans son quartier, pendant lequel il reçut une dose quotidienne de 6 à 12 grammes de sulfadiazine per os. A la sortie persiste seule une rhinorrhée cessant en 5 jours. Mais bientôt apparaît une céphalée intense, des nausées et vomissements et des signes typiques de méningite.

Admis dans un hôpital spécialisé — la ponction lombaire montre du pneumocoque (qui avait certainement envahi les méninges par la fracture de la lame criblée). Ces pneumocoques étaient si nombreux qu'ils se voyaient même au dosage direct des éléments.

On injecte immédiatement la pénicilline par les voies intra-rachidienne et intra-veineuse. 30.000 U. I. V. suivie de 8 doses de 5.000 unités par injection intra-veineuse toutes les 30 minutes.

En plus, on injecte 5.000 unités en intra-rachidien. En 24 heures l'examen direct et la culture ne révèlent plus de germes. On continue les injections pénicillées les deuxième et troisième jour en introduisant :

20.000 unités toutes les 3 heures en intra-veineux.

5.000 unités par jour en intra-rachidien.

Le cinquième jour cependant l'état du malade empire; sa température monte et il devient léthargique, mais une radiographie du crâne montre une zone liquidienne de la région frontale; on trépane et on introduit 1.000 unités de pénicilline localement à ce niveau — on pratique une transfusion.

Le lendemain, l'état s'est amélioré. Pendant ce temps, on a continué la pénicilline en intra-veineux et intra-rachidien sur le

même rythme que les premiers jours et l'on poursuit le traitement 10 jours. A ce moment le malade est pratiquement guéri ; il n'a plus de signes de méningite, son liquide est clair et stérile — il ne lui reste aucune séquelle.

Ainsi, guérison d'une méningite à pneumocoques, avec germes extrêmement abondants et complication crânienne, par l'injection de *deux millions d'unités* environ de pénicilline.

Ajoutons que le patient avait reçu lors de sa première hospitalisation une dose importante de sulfamides n'ayant pas empêché l'apparition de sa méningite.

OBSERVATION N° 2

Monsieur N... R..., 26 ans, admis à l'hôpital le 3 janvier 1943 avec céphalée, légère raideur de la nuque et de la région cervicale.

Accident en janvier 1941 (blessure cervicale en jouant au ballon). En mai 1943, il commence à éprouver une faiblesse du bras droit quand il salue ou se rase.

En juin 1943, ressent des tiraillements musculaires dans le bras droit avec paresthésie, en même temps, douleur dans la jambe droite. — *A son entrée* : l'examen révèle la faiblesse de tous les muscles de la moitié droite du corps. Réflexes exagérés de ce côté. A la ponction lombaire : liquide clair, augmentation notable de l'albumine (2 gr. 70). Un test de QUECKENSTEDT donne l'évidence d'un blocage. Une radiographie de la moelle de la région cervicale montre le 6-9 une grosse tumeur au niveau de la sixième C et même plus bas. Elle emplit le canal entier et semble intra-médullaire avec l'aspect d'un hémangiome.

Suites post-opératoires excellentes.

Mais le 4 octobre 1944 apparaissent des signes méningitiques (raideur de la nuque, céphalée, vomissements — Ponction lombaire : liquide légèrement sanglant avec *présence de staphylocoques*.

On injecte alors immédiatement en intra-musculaire 20.000 U. O.

toutes les 3 heures et 20.000 unités dans la région cervicale, le lendemain, on augmente la dose (25.000 U. I. M. toutes les 3 heures). Pendant 4 jours on injecte 20.000 U. quotidiennement en sous occipital et 6.000 unités en I. R.

Le blocage médullaire gênant la diffusion de la substance, on retrouvait un pigment jaune dans la ponction lombaire suivante.

En 24 heures le liquide des deux zones était stérilisé.

Pendant 8 jours, le nombre des éléments demeurait encore assez élevé. Au bout de ce temps, l'examen clinique du malade le montrait guéri, mais on soutira encore pendant 6 jours, en sous-occipitale, 150 cc. en injectant à la place 150 cc. de pénicilline contenant 500 unités par cc. soit un total de 75.000 unités Oxford. On arrête alors, le malade est guéri cliniquement et bactériologiquement.

Ainsi, guérison d'une méningite staphylococcique cloisonnée par la présence de séquelles d'hémangiome opéré : il suffit de l'introduction pendant 11 jours de pénicilline par les voies intra-rachidienne et sous-occipitale.

OBSERVATION N° 3

Mademoiselle J. F..., 22 ans, admise à l'hôpital le 22 juin 1943 pour affection des voies respiratoires depuis 4 jours.

Dans les antécédents, chute sur le front, trois jours avant, en tombant du lit. A l'entrée : céphalée intense, congestion nasale prononcée, à l'examen O. R. L., ainsi qu'issue de pus en grande abondance du méat droit : sulfadiazine per os. De plus, l'œil droit est tuméfié — il existe un point douloureux très marqué au niveau du sinus frontal droit. Une radio de la face ne montre aucune fracture; l'état général est très mauvais : avec température à 39°7, — nausées — vomissements; on pose le diagnostic de sinusite frontale — le lendemain : apparition d'une raideur de la nuque.

A la ponction lombaire : liquide clair (58 éléments) avec 75 % de polynucléaires. Pas de germes à l'examen direct ni à la culture. On pense alors à la possibilité d'une septicémie et d'une thrombo-phlébite de la veine ophtalmique. Une hémoculture pratiquée se révèle négative.

Le 15 juillet, nouvelle ponction lombaire : liquide normal. Mais l'état s'aggrave : la température monte à 40°2, la prostration est marquée : il y a légère parésie du côté gauche y compris la face — quelques vomissements : le diagnostic alors porté est celui d'abcès du cerveau du lobe frontal droit. Trépanation sous-anesthésie locale : on trouve le cerveau sous une tension considérable; une aiguille enfoncée dans la corne frontale des *ventricules*, rencontre un mélange de liquide ventriculaire et de pus — on fait entrer par l'aiguille une certaine quantité d'air et 2 cc. d'huile de grasse de pavot pour délimiter la cavité. On fait des ventriculographies après cette injection, et l'on voit alors l'abcès rompu dans le ventricule. On le ponctionne quotidiennement, ce qui ramène un liquide séro-purulent donnant, à la culture, du staphylocoque doré.

Le 24 juillet, la raideur de la nuque a presque disparu. La température et le pouls sont redevenus normaux. Le 29 juillet, il n'y a plus ni nausées ni vomissements, ni raideur; on arrête la sulfadiazine que le malade prenait depuis le début, à doses décroissantes.

Etat normal un mois, mais le 4 septembre, apparition de vertiges, somnolence.

On pratique une ventriculographie qui montre une masse dans la région frontale droite, on trépane, on enlève l'abcès et on insère un catheter. On administre alors la pénicilline quotidiennement pendant 7 jours par voie générale.

Au quatrième jour réapparition des signes méningés — à la ponction, liquide trouble, 4.100 éléments dont 95 % de polynucléaires. On fait alors 5.000 unités de pénicilline I. R. toutes les 24 heures pendant 9 jours : en trois jours le liquide est devenu clair et stérile.

L'état n'a cessé ensuite de s'améliorer et la malade fut renvoyée chez elle après 6 semaines d'observation où elle n'a présenté ni signe de rechute ni séquelle neurologique.

Dans ces trois observations (1), il ne semble pas qu'il y aurait eu de survie sans la thérapeutique pénicillée.

OBSERVATION N° 4

Pénicilline intra-ventriculaire

SPARLING émit l'hypothèse, à la suite du décès, après traitement pénicillé intra-rachidien, d'une méningite à staphylocoque, que le produit n'avait pas atteint une concentration suffisante dans les ventricules. Aussi proposa-t-il, si le traitement ne se montrait pas rapidement efficace, l'injection intra-ventriculaire systématique.

M. J. P..., 25 ans, sergent, bien portant jusqu'au 25 juin au soir; alors, circulant à bicyclette, est renversé par une auto et relevé sans connaissance.

Après son hospitalisation, la radio révèle une fêlure de l'os frontal droit — ses pupilles sont également dilatées, réagissent peu à la lumière — Température à 38°4, — Le reste de l'examen est normal.

La semaine suivante, le malade à demi-conscient et inconscient ne reconnaît sa femme qu'une fois. La température oscille entre la normale et 40°. On pratique une ponction qui ramène un liquide teinté de sang. On lui administre 1 gramme de sulfathiazol toutes les 4 heures. Le 28 juin il reste toujours sans connaissance — température à 39°5 — pouls à 118 — raideur de la nuque — on trouve un signe de Kernig, les réflexes abdominaux abolis et un Babinski à droite.

La ponction lombaire ramène un liquide hypertendu avec 23.000 leucocytes dont 90 % de polynucléaires et du *staphylocoque doré* à la culture. On lui donne 5 grammes de sulfadiazine intra-vei-

(1) EVANS, J. A. M. A. CXXIV, 4 mai 1944, 641.

neux puis 2 gr. 5 toutes les 2 heures pendant deux jours, plus 10.000 unités de pénicilline intra-rachidien — ensuite 7.500 deux fois par jours (trois injections en tout) — enfin, 5.000 unités deux fois par jour pendant 5 jours).

Aucune réaction toxique n'apparaît, reste sans connaissance mais la température descend. Le liquide céphalo-rachidien contient alors 2.200 leucocytes le troisième jour, la culture reste stérile — Les éléments diminuent lentement et le 7 juillet après 7 jours de pénicilline intra-rachidienne la température remonte à 40°. Pensant alors à la possibilité d'un abcès épidual du cerveau, on fait une exploration bilatérale dans l'aire postérieure latérale mais sans succès. On ponctionne alors le ventricule droit, et l'on retire 8 cc. de liquide légèrement purulent et ne contenant pas de pénicilline.

On dissout alors 75.000 unités de pénicilline dans 5 cc. d'eau physiologique et on les introduit dans le ventricule, puis on ferme. On ne note aucune réaction immédiate.

Le lendemain, 6 juillet, la température est tombée à 38°5. Dans le liquide céphalo-rachidien, 675 éléments, dont 59 % de polynucléaires. La culture reste stérile. La température tombe ensuite en lysis et atteint bientôt 37°7. La rareté de la pénicilline fait interrompre la médication. On le traite alors, bien que son état se soit considérablement amélioré, par l'adiazine (4 gr. per os) du 11 au 18 juillet.

Le 15 le liquide céphalo-rachidien contient 400 éléments, leur nombre diminuera ensuite progressivement. L'état mental du malade s'améliore ensuite peu à peu; il reconnaît son entourage, lui parle et fait sa toilette.

Le 17 juillet tout est normal — le sang et les urines n'ont pas subi de modification.

Voici maintenant trois observations de malades, hospitalisés à l'Hôpital Pasteur et atteints tous trois de méningite à pneumocoques.

OBSERVATION N° 1 (1)

L'enfant C..., âgé de 4 mois et demi, pesant 6 kg. 360, est admis à l'hôpital Pasteur le 9 janvier pour une méningite à pneumocoques. Début le 5 janvier par des signes de rhino-pharyngite. Le 6 janvier, apparition des premiers signes méningés, trois crises convulsives dans la journée. Les tympans sont un peu rouges, on fait une paracentèse qui n'amène aucune détente. Le 8 janvier une ponction lombaire ramène un liquide purulent contenant des pneumocoques et l'enfant est dirigé sur l'hôpital Pasteur.

Malgré la dose énorme de sulfamides (7 gr. par jour pour un nourrisson de plus de 6 kilos, soit 1 gr. 10 par kg. de poids), malgré la concentration énorme de 52 mmg. % — obtenue dans le liquide céphalo-rachidien, malgré un état général remarquablement conservé, (le bébé boit bien, sa courbe de poids passe de 6 kg. 360 à l'entrée, à 6 kg. 460 le 22 janvier) aucune amélioration locale ne se dessine, la température oscille entre 38°5 et 39°5 : les germes restent extrêmement abondants à l'examen direct (plus de 100 par champ de microscope) et poussent rapidement, les éléments restent aux environs de 2.000 (majorité de polynucléaires). *In vitro*, l'étude de la souche montre que les pneumocoques *poussent en vingt-quatre heures dans un milieu sulfamidé à 450 mmg. %*, il n'est pas question d'atteindre une pareille concentration dans l'organisme.

En outre, le petit malade manifeste des signes de méningite basilaire (strabisme, surtout gauche, mouvements convulsifs gauches, cécité presque totale) qui ne rétrocéderont pas.

On décide alors de traiter le bébé par la pénicilline. Le 22 janvier, à la suite de la ponction lombaire, on injecte dans le rachis 20 cc. soit 50 mmg. de pénicilline ; on complète le traitement par l'injection sous-cutanée de 100 mmg. du produit ; on continue la

(1) Observation rapportée par R. MARTIN B. SUREAU et A. VITTOZ à la Société Médicale des Hôpitaux, séance du 17 mars 1944.

dose quotidienne de 4 gr. de sulfadiazine. Au cours des 5 jours qui suivent, on continue le même traitement. 24 heures après la première injection, malgré un liquide purulent (les éléments sont passés de 1.800 à plus de 10.000), les germes sont très rares à l'examen microscopique direct (5 à 6 par préparation), leur morphologie reste stérile. Le 24, il y a encore 8.000 éléments mais les germes ont disparu; le 27, les éléments sont tombés à 1.700. La température, cependant, tombée à 36°5 le 24, remonte régulièrement et dépasse 38° le 27 au soir. Le 28, on ne fait pas de traitement; le 29, le bébé reçoit 150 mmg. de pénicilline sous la peau: le liquide est clair (300 éléments) mais contient quelques germes qui poussent). Le 30 janvier la température est à 39° — la ponction lombaire ramène un liquide trouble (1.200 éléments contenant de nombreux germes à l'examen direct.) On injecte 7 cc., soit 175 mmgr. de pénicilline dans le rachis. Dès le lendemain, la température est à 37°, une nouvelle réaction leucocytaire apparaît dans le liquide céphalo-rachidien (12 à 15.000 éléments) mais les germes sont très rares; le 1^{er} février il y a encore 11.000 éléments, les germes ont disparu et le liquide est stérile — toujours il y a une majorité de polynucléaires. Le petit malade présente un état de shock dû vraisemblablement à la résorption des toxines, vite dissipé par une transfusion sanguine de 100 cc. Déjà il avait présenté le 25 janvier un phénomène semblable mais moins violent. Les 31 janvier, le 1^{er}, 2 et 3 février, on continue le même traitement.

Le 4 février, craignant un cloisonnement, on demande au Professeur MOLLARET de pratiquer une ponction ventriculaire. On en extrait un liquide clair, stérile contenant 500 éléments; on injecte à la place 500 mmg. de pénicilline et on cesse tout traitement.

Le 5 février, la température dépasse 39° — le bébé présente quelques troubles convulsifs que l'on calme par du gardénal. Il ne prend plus de lait; il perd 2 kg. en 4 jours. Une ponction lombaire de contrôle, pratiquée le 9 janvier, ramène un liquide xanthochromique contenant 1.300 éléments et de nombreux globules rouges altérés, mais stérile. La température, tombée à 37° le 7, remonte à 39° le 9, puis tombe à 36° le 12 — L'enfant boit

mieux et reprend du poids — Le 14, le bébé est œdématié; une nouvelle ponction lombaire ramène un liquide épais, mêlé de sang, où on ne trouve pas de germes mais la culture permet d'isoler des pneumocoques. L'enfant expire le 16 à 14 heures 30.

En résumé, il s'agit d'un nourrisson de 4 mois et demi, atteint d'une méningite à pneumocoques. Pendant 12 jours, il est traité sans succès par les sulfamides. Le dix-septième jour de la maladie, alors que l'enfant présente des signes nets de méningite basilaire, on essaie la pénicilline; le liquide céphalo-rachidien, 24 heures après, l'institution du traitement, est stérile; dès la suspension du traitement par voie rachidienne, une rechute se produit; elle est jugulée en 48 heures par un nouveau traitement à la pénicilline. Du 1^{er} au 9 février le liquide reste stérile, bien que depuis le 4 février tout traitement soit suspendu. Le 14 février, le liquide céphalo-rachidien est à nouveau septique. (L'examen direct ne montre pas de germes, la culture pousse discrètement.) L'enfant meurt le 16 février.

Bien que cette observation se soit terminée par un échec, nous avons cru intéressant de la publier car à notre connaissance il s'agit du premier cas de méningite à pneumocoques traitée en France par la pénicilline.

Ce produit indiscutablement a eu un effet dans l'évolution de la méningite : 48 heures après l'injection de la pénicilline la température tombe de 39° à 37° et le liquide céphalo-rachidien devient stérile. Les jours suivants, avec les doses répétées de pénicilline le liquide céphalo-rachidien reste stérile mais ne s'éclaircit pas comme on a l'habitude de le voir, dès la disparition des germes chez les malades atteints de méningite et réagissant favorablement aux sulfamides. La température également, bien que le liquide céphalo-rachidien soit toujours stérile, remonte progressivement. Nous demandant alors,

si la température et la réaction cellulaire n'était pas dûes à un effet irritatif de la pénicilline sur les méninges, nous arrêtons pendant 48 heures les injections intra-rachidiennes et continuons uniquement l'administration des produits par voie sous-cutanée. Après 48 heures le liquide contient à nouveau du pneumocoque et la température remonte à 39°. La reprise des injections intra-rachidiennes stérilise à nouveau le liquide, mais n'arrive, pas plus qu'une injection intra-ventriculaire, qui montre l'absence de cloisonnement, à rendre le liquide clair et à empêcher la mort de survenir 42 jours après le début.

Malgré cet échec thérapeutique, le traitement doit retenir l'attention. Il fut employé dans des conditions très défavorables : un nourrisson de quatre mois et demi, malade depuis 18 jours ayant des signes manifestes de méningite basilaire, et infecté avec un pneumocoque très virulent, exceptionnellement sulfamido-résistant, poussant encore dans une concentration de sulfamide de 450 mmg. %. On peut donc espérer que si tous ces facteurs de gravité indiscutables ne s'étaient pas trouvés réunis, on aurait eu un résultat tout autre.

La pénicilline injectée par voie rachidienne aux doses de 50 mmg. et de 175 mmg. et par voie intra-ventriculaire à la dose de 500 mmg. a été fort bien tolérée et n'a donné lieu à aucun incident immédiat ni tardif.

OBSERVATION N° 2

Monsieur J. C..., 66 ans, nous est adressé le 12 avril 1944 au soir pour méningite.

A l'entrée : malade délirant, agité — réflexes abolis, respiration ample. Il existe une paralysie faciale gauche très discrète, pas d'hémiplégie. Le malade est raide, on lui trouve un signe de Kernig — incontinence — température à 38°6 — pouls à 100 —

T. A. à 19-10. A la ponction, on retire un liquide purulent contenant 7.500 éléments; pas de germe, à l'examen direct mais la culture pousse abondamment. Le sucre est à 0,78 pour un litre — On donne du 1162 F (12 gr. per os). Le 14 avril, le germe est connu, il s'agit d'un pneumocoque de type indéterminé. On administre 10 gr. de pyrimal et 10 gr. de 1162 F. Malgré ces fortes doses on n'obtient aucune amélioration.

Le 16 avril, le liquide contient 4.800 éléments et des germes à l'examen direct. Le malade est par ailleurs oppressé, il urine peu et présente des signes d'intoxication urémique, aussi décide-t-on de diminuer les sulfamides à 14 gr. 50 (10 gr. de pyrimal et 4 gr. de 1162 F et *d'instituer un traitement pénicillé.*

Le 15 avril on injecte 6.000 unités dans 8 cc. d'eau physiologique intra-rachidien.

Le 16 avril le liquide contient 7.000 éléments mais quelques rares germes à l'examen direct ont perdu leur capsule et ne poussent plus.

Le 17 avril le liquide ne contient plus que 2.000 éléments et demeure stérile: le sucre est à 0 gr. 60 — on injecte de nouveau 6.000 unités en intra-rachidien.

L'état général s'améliore — un sondage du malade en rétention donne 2 litres d'urine teintée de sang.

Le 18 avril, dans le liquide céphalo-rachidien, 1.200 éléments seulement — Etat stationnaire, le malade est très oppressé, on découvre un foyer de râles à la base droite, à l'auscultation.

Le 19 avril, le liquide contient 780 éléments — on injecte, encore 6.000 unités intra-rachidien.

Les jours suivants, l'état méningé s'améliore grandement — les éléments tombent à 400 puis 60 le 22 avril — *la méningite est guérie* mais le malade qui reste en rétention, doit être sondé. Ce sondage ramène des urines abondantes, de plus en plus sanglantes. L'état général s'aggrave, l'oppression est de plus en plus marquée. L'exitus se fait le 24 avril 1944 à 22 heures au cours d'une vomique consécutive à un abcès du poumon.

Ainsi donc, dans ces deux observations, nous n'avons pu sauver le malade, mais on ne peut parler d'échec pénicillé dans ces cas. Dans le premier, malgré, nous l'avons vu, des conditions extrêmement défavorables, nous avons obtenu une amélioration transitoire, certes mais notable cependant — dans le second la méningite fut guérie, le malade est mort par le poumon.

OBSERVATION N° 3

Mme S. B..., 57 ans, entre à l'hôpital Pasteur le 6 janvier 1945 pour pyrexie, céphalée, vomissements.

Le début remonte à trois jours, après une période de courte durée de rhino-pharyngite banale.

A l'entrée. — Température à 39°, pouls à 100. La céphalée est intense — la malade est raide — l'examen montre un signe de Kernig — le reste de l'examen est négatif. La malade demeure consciente.

Une ponction lombaire pratiquée le 7 janvier montre un liquide purulent contenant 10.000 éléments — 1 gr. 50 d'albumine — 0 gr. 32 de sucre — des cocci gram positifs à l'examen direct ayant la morphologie du pneumocoque et identifiés comme tels à la culture (il s'agit du type 15).

On administre 12 gr. de pyrimal et 4 gr. de septoplilx.

Le lendemain : l'état clinique est sensiblement le même — température 37°9 le matin et 39° le soir. La ponction lombaire ramène un liquide trouble contenant 2.000 éléments — on ne trouve pas de germes à l'examen direct, mais la culture pousse.

Le 9 janvier : céphalée moins intense, même traitement. Ponction lombaire, liquide clair — 200 éléments, plus de germe à l'examen direct, ni à la culture; même traitement, la malade semble en excellente voie de guérison.

Le 10 janvier : le liquide est plus trouble et contient 3.000 éléments en demeurant cependant stérile. L'état clinique demeure

stationnaire, mais la température qui est à 37°9 le matin monte à 39° le soir — mêmes doses de sulfamides.

Le 11 janvier — le liquide est toujours très trouble, contient 4.000 éléments, est stérile — On injecte alors 10.000 unités de pénicilline en intra-rachidien — mêmes doses de sulfamides.

Le lendemain 12 janvier le liquide est nettement plus clair, contient 800 éléments et 1 gramme d'albumine — La température tombe à 37° le matin et 37°5 le soir — On renouvelle la pénicilline (10.000 U.).

Le 13 janvier : liquide clair — 134 éléments — on donne 8 gr. de pyrimal et 2 gr. de septoplix. Etat clinique excellent malgré une légère surdité — Température aux environs de 37° — Dernière injection de 10.000 unités I. R. de pénicilline.

Le 14 janvier : liquide presque normal, 50 éléments — 0 gr. 60 d'albumine — Excellent état, plus de céphalée, plus de raideur — température normale — Sulfamides encore diminués.

Depuis l'état s'est amélioré encore et la malade est guérie — 10 jours après son entrée.

Ainsi : guérison d'une malade atteinte de méningite à pneumocoques type 15, par l'injection intra-rachidienne de 30.000 U. de pénicilline en 3 injections. Les sulfamides à hautes doses après avoir très rapidement amélioré la malade, n'avaient pas empêché la rechute de se produire le surlendemain.

*
**

Ainsi donc dans l'état actuel des choses, ni la quantité du produit, ni l'utilité réelle qu'elle présente, n'autorisent l'emploi de la pénicilline systématiquement dans toute méningite cérébro-spinale à méningocoques.

Parfois même, elle se montre légèrement irritante pour le tissu nerveux, comme en témoigne l'augmentation transitoire des éléments alors même que les germes disparaissent et que le tableau clinique s'améliore.

C'est d'ailleurs là, avec une recrudescence passagère parfois de la céphalée, que se borne l'action nocive de la pénicilline.

On l'emploiera toujours en injections intra-rachidiennes associée ou non au traitement général.

La concentration dans le liquide céphalo-rachidien atteint rapidement une valeur suffisante pour une stérilisation rapide : celle-ci s'obtient en général dans les 24 à 72 heures qui suivent la première injection, les quelques 10.000 à 50.000 unités introduites dans l'organisme. L'absorption et l'excrétion se montrent plus rapides chez un sujet atteint de méningite que chez un sujet non méningitique.

La pénicilline trouve une indication impérieuse par contre dans les méningites à pneumocoques, à streptocoques et à staphylocoques, où les observations de guérison se multiplient.

Là encore elle réussit dans les cas où la thérapeutique antérieure se montrait défailante.

CHAPITRE VI

PENICILLINE ET CHIRURGIE

Le nouveau traitement a pris une grande extension, tant par suite des circonstances, qu'à cause des heureux effets de la thérapeutique pénicillée, qui a vraiment apporté un grand secours à la chirurgie et lui a même permis de simplifier ses techniques. *The British Journal of Surgery* vient de lui consacrer un numéro spécial de plus de cent pages (vol. XXXII).

Nous envisagerons ici particulièrement la chirurgie de guerre, tristement d'actualité, mais ce qui sera dit s'appliquera « mutatis mutandis » à la chirurgie de paix.

Après avoir défini les conditions générales de l'utilisation et du mode d'emploi de la substance, nous en suivrons l'application pratique dans les différentes sortes de blessures, et nous en noterons les résultats.

A) PRINCIPES GENERAUX D'APPLICATION

La pénicilline se montre particulièrement efficace dans la prophylaxie de l'infection des blessés et même contre l'infection déclarée. On sait quelle action puissante elle exerce *in vitro* sur les principaux cocci pyogènes et tout le groupe de la gangrène gazeuse : staphylocoque, strep-

tocoque et les clostridia ou leurs associations ne sont-ils pas les germes principalement rencontrés ? Rappelons qu'on trouve toutefois des micro-organismes résistants, tels que le pyocyanique, le proteus, le bacille d'Eberth, le coli, le streptocoque foetalis et le pseudomonas aeruginosa... Enfin la pénicilline reste sans effet sur les toxines microbiennes et ne semble pas agir sur la gangrène gazeuse si son emploi n'est pas précédé de larges excrèses.

Aussi faudra-t-il dans chaque cas vérifier bactériologiquement le ou les germes en cause avant et pendant le traitement : avant, pour s'assurer qu'ils sont bien sensibles *in vitro* à la pénicilline; pendant, pour surveiller leurs changements morphologiques, leur diminution, voire même la disparition de l'un d'entre eux. Alors seulement on mettra en jeu où l'on poursuivra le traitement.

1°. — METHODES D'ADMINISTRATION.

On donnera le choix à la voie locale; on commencera par appliquer au blessé, en milieu chirurgical, un traitement général pénicillé de 12 à 24 heures, à moins que l'urgence ne force à agir immédiatement.

Bien entendu, il faudra pratiquer, dans la salle d'opération, l'intervention chirurgicale nécessaire : nettoyage de la plaie après désinfection de la peau avoisinante, puis exploration de la cavité de la blessure pour mettre à plat les anfractuosités et éliminer corps étrangers et tissus morts. Mais on s'abstiendra d'utiliser, dans ce premier temps, les antiseptiques qui risqueraient dans la suite, d'annihiler le pouvoir de la pénicilline. On conservera d'ailleurs le plus possible de revêtement cutané pour la suture ultérieure.

Alors seulement on pourra introduire la solution pénicillée. Le moyen le plus simple semble d'utiliser un ou

plusieurs tubes de caoutchouc préalablement insérés à cet effet dans la blessure (en général de 1 à 3 tubes suivant son étendue). On les choisit de petit calibre afin d'éviter toute déperdition de la denrée coûteuse et suffisamment longs pour permettre l'instillation sans enlever le pansement qu'ils dépasseront légèrement. On les fixe à la peau par un point, entre les lèvres même de la plaie ou dans une contre incision pratiquée à 3 cm. de la blessure.

Les tubes en place, on suture la plaie et on la recouvre d'un pansement sec. Ainsi fermée, elle ne communique avec l'extérieur que par l'intermédiaire des tubes qu'on obture à l'aide de bouchons en caoutchouc.

Certains chirurgiens instillent avant la mise en place des tubes, une première dose de pénicilline, d'autres pratiquent un poudrage.

2°. — LES FORMES UTILISEES.

La solution est de beaucoup la forme la plus employée, car l'instillation atteint après suture de la plaie tous les plans infectés.

La poudre trouve sa véritable indication dans les plaies qu'on ne peut suturer et dans lesquelles on ne peut, par suite faire une instillation. Elle rend des services dans le transport des blessés jusqu'aux hôpitaux de l'arrière. Il importe d'utiliser un souffleur qui donne une distribution égale de poudre et l'on prendra une quantité de pénicilline suffisante pour que la surface entière de la blessure soit colorée (8 unités au cc. suffisent d'ordinaire). L'usage de la poudre est peu pratique quand il y a de grandes suppurations qui la diluent et l'entraînent. Par contre, associée à une poudre de sulfamide elle convient pour assurer la prophylaxie des infections.

A son tour, la crème jouera un rôle excellent dans les

infections de la peau et les blessures superficielles qui tardent à se cicatriser, ou quand la nature de la blessure est telle qu'elle ne peut retenir la solution. On étend donc la crème sur la blessure ou bien, le plus ordinairement, on en garnit la gaze qu'on appliquera. On agira ainsi quotidiennement ou tous les deux jours, en ayant soin de nettoyer convenablement la blessure, avant d'y placer un nouveau pansement.

B) UTILISATION DE LA PENICILLINE
DANS DES TYPES PARTICULIERS
DE BLESSURES

1°. — DANS LES BLESSURES SUPERFICIELLES ET BRULURES.

1) On doit observer une règle capitale : « La pénicilline, dit FLOREY, doit, être mise en contact de façon continue avec la totalité des tissus infectés, jusqu'à ce que les défenses naturelles aient eu le temps d'intervenir ». On doit donc chirurgicalement éliminer les anfractuosités ou les escarrs et faire un épluchage soigneux.

On utilisera *en premier lieu* les solutions : soit, celle contenant de 100 à 1.000 unités par cc. (on la met sur des compresses, ou si la méthode est trop coûteuse on se contente d'une bonne vaporisation pour les infections superficielles) soit, plus ordinairement, celle contenant de 100 à 400 unités par cc. et dont l'activité se poursuit pendant 8 heures.

En second lieu, on peut se servir d'une poudre diluée et insufflée, mais d'effet moins durable que celui de la crème.

C'est, cette dernière, en troisième lieu, qu'on utilise dans toutes les brûlures superficielles dont elle hâte la cicatrisation.

2°) RESULTATS.

COLEBROOCK (Glasgow) et le lieutenant d'aviation BODENHAM en 1943, précisent que sur 50 brûlures infectées, pas une infection staphylococcique ou streptococcique ne persiste. Et dans les grandes brûlures, association de brûlures des trois degrés, voici ce qu'on observe :

Non traitées à la pénicilline	Traitées à la pénicilline
a) Continuation des douleurs et élancements.	a) Allègement de la douleur.
b) Production de pus jusqu'à cicatrisation avancée.	b) Peu ou pas de pus rapidement.
c) Formation de tissus granuleux avec rétraction entraînant la limitation des mouvements et des cicatrices douloureuses.	c) Pas de tissus granuleux, rétablissement complet et rapide des mouvements — cicatrices lisses — indolores.

De plus, lorsqu'il y a perte de substance, la pénicilline empêchant toute suppuration, et par conséquent les éliminations tissulaires à la surface de la brûlure, il reste possible de pratiquer ultérieurement des greffes avec succès.

La pénicilline, en effet, appliquée correctement sur toute la surface d'une brûlure ou d'une plaie, amène la stérilité au bout de 36 à 72 heures.

3°) Voici, du reste, la technique thérapeutique que mettent en œuvre, en ce moment les Américains, et en particulier à la Pitié de Paris, (renseignements aimablement donnés par le Major JESON et le Docteur A. VITTOZ) pour les grands brûlés, c'est-à-dire ceux qui sont porteurs de brûlures ayant une surface d'un tiers ou plus

du corps, cas auquel correspond le pronostic le plus grave.

a) Injection immédiate à l'arrivée dans l'hôpital de l'arrière de « plasma sec » dissous dans du sérum physiologique (500 cc. à 1 litre). On réchauffe le malade dans ce qu'on appelle « la salle des choqués » (toni-cardiaques, solucamphre, etc...).

b) Quelques heures plus tard, on endort le blessé et on le brosse et le savonne énergiquement de manière à débarrasser les téguments de toutes les parties susceptibles d'entraîner une aggravation par résorption toxique. On saupoudre alors le malade d'un mélange de poudre de pénicilline et de sulfamide.

c) Une fois qu'on l'a recouvert de poudre aussi complètement que possible, on l'enduit d'une épaisse couche de vaseline, pour éviter l'adhérence du pansement stérile du type habituel (épaisse couche de coton cardé). Ce pansement n'est pas renouvelé et on ne l'enlève qu'environ 10 jours après pour vérifier l'état des plaies.

d) On injecte ensuite par intra-musculaire, toutes les trois heures 1.500 unités de pénicilline, en modifiant un peu plus tard la quantité suivant la température et le degré de l'infection. On obtient ainsi d'excellents résultats tant au point de vue survie qu'au point de vue fonctionnel. Même chez des brûlés dont le pronostic semble d'abord alarmant, la mortalité ne dépasse pas 7 %.

A la Pitié, sur 100 grands brûlés, ainsi traités, il n'y eut que 2 morts.

2°. — BLESSURES DES TISSUS MUSCULAIRES.

On ne peut faire mieux que de se référer aux observations de FLOREY et CHAIN et à la technique qu'ils perfectionnèrent en Afrique du Nord et qui est conforme aux

indications données au début de ce chapitre (nettoyage chirurgical et pose de tubes).

L'injection de la pénicilline peut ou non être précédée d'une aspiration du liquide de la blessure.

Au début, on introduisait 10 cm³ dans chaque tube: puis on s'en tint à 3 cm³ (500 unités par cc.) matin et soir, pendant 3 à 7 jours, en ayant soin de déplacer les tubes suivant la netteté de la plaie. Après toute injection, il est bon de masser légèrement la région pour faire pénétrer partout le liquide. On enlève alors les tubes vers le cinquième jour: on poudre avec un mélange de sulfamide et de pénicilline, et on défait les points de suture du dixième au quatorzième jour au plus tard. La quantité totale de pénicilline injectée ira de 20.000 unités à 50.000, jamais plus.

Il arrive que l'œdème consécutif à certaines blessures gêne la fermeture de la plaie par points de suture. C'est alors que l'insufflation sulfamidée joue le rôle le plus bienfaisant (2.000 unités de pénicilline par gramme). On obtient ainsi rapidement l'élimination des germes gram positifs, une rétrocession de l'œdème et on peut alors insérer des tubes de caoutchouc et recoudre la blessure. Enfin, dans certaines blessures avec déchirures, on a recours à de la crème de pénicilline sur de la gaze (250 à 1.000 unités par gr.). Comme recommandation constante, le malade restera au repos, avec la partie blessée dans un plâtre ou un appareil de contention. Un traitement général viendra, si l'état du malade l'exige, compléter ces mesures. Il dure au plus cinq jours et comporte l'introduction dans l'organisme de 500.000 unités environ).

GARROD, dans le *Bulletin Médical*, journal de décembre 1943, donne une statistique se rapportant à 171 cas :

104 cicatrisèrent en trois semaines complètement.

60 cicatrisèrent partiellement.

Il n'y eut que 7 échecs.

D'autre part, Jean DALSACE (*Le Médecin Français* du 10 janvier 1945) rapporte que sur 68 sutures primitives, sans pénicilline, il y eut 23 % d'échecs, alors que dans 110 sutures pratiquées après instillation de pénicilline (traitement combiné avec les thiazomides) on n'a pas enregistré d'échec.

3°. — GANGRENE GAZEUSE.

Le groupe des germes de la gangrène gazeuse, en particulier l'oedematiens et le B. Welchii est sensible à la pénicilline. Cependant si l'affection locale se trouve jugulée par des doses de 200.000 unités quotidiennes, pendant quelques jours associées aux sulfamides, il y a d'assez fréquents accidents de toxémie. Par conséquent, le traitement pénicillé *ne dispense pas de l'injection du sérum anti-gangréneux* à des doses massives et surtout de l'excision des tissus morts.

4°. — FRACTURES OUVERTES.

Selon FLOREY et CHAIN, on doit d'abord exciser les fractures ouvertes infectées pour enlever les tissus dévitalisés; puis on recoudra et traitera par la pénicilline par voie générale, car les fractures ouvertes représentent un traumatisme trop grand pour le traitement local.

On injecte 10.000 unités par jour pendant trois jours et 5.000 unités deux autres jours. On observe les échecs, surtout dans les lésions du fémur et du tibia, qui alors exigent des doses plus fortes de 700.000 à un million d'unités. On recommande aussi le poudrage pénicillé préalable et avant toute intervention, aussitôt après l'accident.

Jean DALSACE (*le Médecin Français* 10 janvier 1945) d'après les renseignements puisés dans le grand article du *British Journal of Surgery*, rapporte une statistique comparée sur 150 fractures ouvertes du fémur :

Mortalité :

Sans pénicilline : 8,5 %.

Avec pénicilline : 1,4 %.

Amputations :

Sans pénicilline : 8,5 %.

Avec pénicilline : 2,8 %.

Dans le cas de guérison, il faut se bien garder d'ailleurs d'écourter, sous prétexte que la pénicilline est intervenue, le temps de repos avant la mobilisation.

5°. — BLESSURES DE POITRINE.

Ici jouent les recommandations faites en ce qui concerne les blessures musculaires.

S'il y a hémothorax, on injecte de la pénicilline après aspiration du sang. Si le liquide se reforme, on peut injecter d'autres quantités de pénicilline après chaque ponction.

En présence d'infection établie dans la cavité pleurale (empyème) et causée par des germes sensibles à l'anti-infectieux on recommande une aspiration tous les deux jours avec égal remplacement par la pénicilline. On fera, pour plus de sécurité, une injection après stérilisation apparente. Si du pus continue à se former après la stérilisation, en dépit de l'aspiration, on doit faire un drainage.

Un drainage, au début, aurait des inconvénients, en rendant plus malaisé par la suite l'emploi de la pénicilline. Celui-ci dit encore JEAN DALSACE « a évité l'infection dans l'extraction de projectiles intra-thoraciques. Alors qu'avec la pénicilline on n'eut pas de mort à déplorer sur 64 interventions, on compte 6 morts sur 40 cas non traités ».

6°. — BLESSURES DE TÊTE.

On manque encore de renseignements précis sur la méthode à employer de préférence. Tout d'abord, on ne pourra que tirer des avantages d'une application préliminaire de poudre avant le départ du malade pour une unité neuro-chirurgicale.

Dans l'article du « Médecin Français » déjà cité nous trouvons des indications de source anglaise (*The British Journal of Surgery*). « Dans les atteintes du crâne et du rachis, les plaies fraîches de moins de 72 heures seront suturées après traitement chirurgical, traitées par la pénicilline et les sulfamides locaux (2 morts sur 129 cas). Dans les plaies anciennes, on instillera de 250 à 1.000 unités par cc. 2 fois par jour pendant 3 à 5 jours. On montrera beaucoup de prudence dans l'utilisation de la pénicilline au voisinage du névraxe. On utilisera des solutions peu concentrées bien filtrées et associées à certains sulfamides ».

7°. — BLESSURES DES YEUX.

Dans les blessures infectées par un germe sensible au nouveau remède, on instille dans l'œil une goutte d'une solution saline de 500 unités par cc. toutes les demi-heures ou toutes les heures. Au bout de 24 heures, on espace les injections toutes les 2 ou le plus souvent toutes les 4 heures.

La pénicilline diffuse à travers la cornée.

8°. — BLESSURES DE L'ABDOMEN.

On n'emploie guère à l'heure actuelle, le produit pour ce genre de blessure; les bactéries intestinales, en effet, se montrent pénicillo-résistantes.

C) *RESULTATS OBTENUS*

Nous avons, chemin faisant, avec chiffres à l'appui, constaté quels remarquables résultats la pénicilline avait permis d'obtenir. Insistons sur les raisons de cet indéniable succès.

Pour qu'une blessure guérisse vite, il faut que la cicatrisation soit précoce, et pour que la cicatrisation soit précoce, il faut qu'on réalise la suture au plus tôt. Or, le problème a paru insoluble jusqu'à l'ère sulfamidée : on ne pouvait refermer une plaie d'emblée; en effet, les divers antiseptiques, sans effet sur l'infection de la blessure, se montraient, par contre, nocifs pour les tissus.

Les sulfamides, eux-mêmes, dont l'apparition marque déjà un si grand progrès, demeurent malgré tout d'imparfaits stérilisateurs, pour cette raison que la présence de pus ou d'extraits tissulaires affaiblit singulièrement leur pouvoir.

Avec la pénicilline rien de tel.

Aussi se permet-on actuellement de pratiquer des sutures retardées sur les plaies infectées, et par là même de raccourcir la durée de cicatrisation et d'obtenir des résultats fonctionnels meilleurs.

En effet, dans une plaie des parties molles, après action du nouvel anti-infectueux, on voit d'heureuses transformations :

1°) *Signes locaux.*

On note une diminution rapide ou la non apparition des phénomènes locaux : (rougeur - œdème). Les points de suture ne sont pas enflammés — le liquide purulent au début, devient rose-verdâtre vers le deuxième ou troisième jour.

2°) *Signes généraux.*

Ils sont réduits au minimum; le blessé recouvre sommeil et appétit; la température peut persister un certain temps sans constituer un pronostic fâcheux.

3°) Les examens bactériologiques, régulièrement pratiqués, montrent, avec la diminution et la modification d'aspect de l'écoulement, la disparition des germes gram positifs, (le streptocoque en premier). Une persistance des germes gram positifs doit faire craindre un échec, dû le plus souvent à ce que le produit n'a pas atteint les anfractuosités de la plaie. Les germes gram négatifs, tels que le *proteus vulgaris* et le bacille pyocyanique, *peuvent, par contre, se rencontrer encore* : ils n'offrent aucun danger, puisqu'ils n'empêchent pas la cicatrisation.

4°) Parfois le tableau est un peu moins brillant : dans les blessures des parties molles des désunions partielles se produisent mais qui, à n'en pas douter, auraient été totales; ou bien la période de suppuration se prolonge. Enfin la pénicilline ne peut empêcher les cicatrices vicieuses, chez les grands brûlés, non plus que faire éviter toute complication dans le traitement des fractures.

4°. — CAUSES DES INSUCCES DIVERS DANS LES BLESSURES.

a) Il ne faut pas recoudre les blessures avec des points de suture trop serrés, ce qui empêcherait la pénicilline d'atteindre les parties infectées, ni placer ces points de suture trop à fleur de peau. On doit laisser les agrafes en place au moins 14 jours.

Dans quelques cas, où l'on pratique l'insufflation unique de pénicilline en poudre, une bonne partie de cette dernière se perd avec le sang épanché. Une seule application peut donc parfois ne pas suffire, faute d'avoir un contact suffisant et assez prolongé avec la blessure.

Il faut insister aussi sur la nécessité de conserver un maximum de peau : une tension trop grande des bords de la plaie due à l'œdème ou à une ablation cutanée étendue ferait sauter les agrafes et amènerait une déperdition de la pénicilline — son application immédiate sur les blessures, comme on l'a vu, diminue considérablement l'œdème.

b) Dans les fractures enfin, on n'a pas intérêt à fermer complètement certaines grosses blessures. Une destruction cellulaire étendue, associée à la fracture rend nécessaire le drainage pour que s'écoule le pus causé par les germes gram négatifs. On doit, au reste, considérer comme un facteur péjoratif la présence des germes résistants à la pénicilline.

5°) En conclusion, le nouveau traitement présente les avantages considérables que voici :

a) Possibilité de suturer (même 15 jours après la blessure ou l'accident).

b) Abaissement considérable de la mortalité et rarefaction des opérations mutilantes.

c) Diminution de la durée d'indisponibilité (de un mois et même plus). (Se rend-on compte du nombre d'heures ainsi gagné quand il s'agit d'ouvriers d'usine ?)

d) Enfin obtention d'une cicatrice, le plus souvent souple, indolore, non rétractile et linéaire.

e) Ajoutons-y le bénéfice pour le blessé d'être hospitalisé aussi peu que possible, de souffrir moins, de ne subir que l'instillation bi-quotidienne d'un peu de liquide. Du même coup le personnel hospitalier n'a plus la sujestion de multiples pansements.

6°) Toutefois, ces résultats n'apparaissent que si on prend les précautions suivantes .

N'user (et insistons-y) que d'une pénicilline contrôlée.

L'administrer régulièrement.

Conserver lors de l'opération le maximum de revêtement cutané.

Opérer toujours en asepsie rigoureuse.

Déjà la pénicilline a rendu d'immenses services aux belligérants : les Américains actuellement comptent parmi les blessés qui atteignent un centre de traitement chirurgical 94 à 96 % de récupérés. La chirurgie du temps de paix en bénéficiera également beaucoup.

**

OBSERVATIONS ⁽¹⁾

OBSERVATION N° 1

ARTHRITE PURULENTE DU GENOU

M. D... L..., 39 ans.

Blessé le 19 août 1944 à Fourneau-le-Val par un éclat — Orifice d'entrée sous la rotule gauche.

Le 20 août 1944 (C. Neville Robinson) ablation de l'éclat d'obus, il y a fracture verticale du tibia et de la rotule. La synoviale n'est pas fermée. — Toilette des parties molles — Attelle postérieure plâtrée *Pénicilline* 100.000 U. dans l'articulation — 3.000 U. Sérum anti-gangréneux.

Evacué le 22 août 1944 sur l'hôpital Robert Lion.

(1) Ces observations ont été mises obligeamment à notre disposition par Mademoiselle Marthe FAGUET.

Du 28 août au 3 septembre le blessé dans son grand plâtre semble en parfaite voie de guérison. Mais voici que le 3 septembre la température monte à 38°5 et le blessé, s'agite et souffre. Son faciès est brusquement altéré.

Levée du plâtre, genou distendu — En appuyant sur la rotule issue par la plaie tibiale de liquide synovial purulent avec grumeaux (streptocoques).

Du 3 au 6 septembre, 600.000 unités de *Pénicilline* par voie intra-musculaire et le 4 et le 6, par voie intra-articulaire 45.000 unités.

Le 7 l'épanchement a presque disparu — Il a pris un aspect hématique. Le blessé plâtré en flexion très légère se déclare bien.

Le 7 température à 37°4, plus de streptocoques.

Le 8 plus de liquide — température à 37°.

Résumé. — Arthrite purulente du genou avec fracture.

Synoviale communiquant avec l'extérieur.

Guérison avec 690.000 unités de *pénicilline*.

OBSERVATION N° 2

ARTHRITE PURULENTE DU GENOU

M. B... A..., 36 ans.

Blessé le 18 août 1944 par éclat d'obus .

3.000 unités S. A. T. par les Allemands.

Le blessé est remis aux Anglais qui constatent une large plaie des péroniers gauches — ils renouvellent le S. A. T. 3.000 U.

Le 21 août 1944 entrée à l'hôpital Robert Lion.

Très importante plaie des péroniers gauches avec ostéite.

Clapier et un petit éclat inclus dans l'espace interosseux.

En ouvrant le clapier on provoque une hémorragie secondaire.

Etat général du blessé mauvais — Pâleur de la face — Température à 40°2. On lui donne des sulfamides.

Du 23 au 28, l'état général est aussi mauvais. La température remonte à 40° — Arthrite du genou gauche. Ponction — liquide purulent — examiné au laboratoire on trouve des streptocoques hémolytiques.

En 24 heures on lui donne 16.000 + 10.000 unités de *Pénicilline* calcium intra-articulaire — L'état général est transformé et le liquide articulaire est stérile. On lui donne encore jusqu'au 2 — 9, 4 fois 45.000 unités intra-articulaire.

Le genou est sec et indolore — le 4-9 la température est à 37°2.

Résumé. — Epanchement intra-articulaire purulent du genou avec streptocoque et stérilisation de l'articulation en 24 heures.

Cavité synoviale non exposée.

OBSERVATION N° 3

Mme D... H..., 51 ans.

Blessée le 15 juillet 1944 à Caen par éclat d'obus.

Plaie en seton de la paroi thoracique en arrière et gauche avec fracture des côtes.

On donne des sulfamides — Suture sur mèches (Docteur GUIBE).

Mais il existe également un éclat intra-thoracique gauche entre le rachis et le cœur. Légère hémoptysie à Caen.

Le 24 août 1944 à Bayeux, elle présente une élévation subite de la température à 40°.

Dyspnée, céphalée; la radio montre l'éclat et une ombre de la base gauche.

En trois jours avec 40.000 unités de *Pénicilline*, la température est à 37°.

Une seconde radio montre un thorax parfaitement clair.

Il s'agissait d'une malade qui ne supportait pas les sulfamides.
(Vomissements.)

OBSERVATION N° 4

GANGRENE GAZEUSE LOCALISEE

M. J... G..., 37 ans.

Blessé le 18 août 1944 par E. O. à la main gauche et à la cuisse.

- Vu le 19 août par les Anglais.

INTERVENTION :

1°) Une fracture comminutive du poignet gauche-radius-cubitus. On ne voit pas le médian — Gros suintage — Excision.

Ablation des E. O. Plâtre.

2°) Blessure pénétrante de la cuisse gauche.

Excision.

Le 21 août *Pénicilline et Sulfamides*.

Le 22 août entré à l'hôpital Robert Lion.

Température à 38°5.

Le 23 *Pénicilline* 100.000 unités.

S. A. G. G. 6.000 unités.

Température à 40°.

Le 24, sur présence de tympanisme de la cuisse, intervention après vue d'un éclat à la scopie.

Ablation de l'éclat logé dans la quadriceps avec gangrène gazeuse localisée.

Nettoyage — débridement.

Sulfamides — Pansement gras.

Pénicilline 200.000 unités intra-musculaire.

Le 25. — Température à 38°7 *Pénicilline* 200.000 I. M.

Le 26. — Température à 38° *Pénicilline* 200.000 U. I. M.

Le 28. — Température baisse progressivement.

Le 30. — Température à 39°. — On recommence la *Pénicilline* 200.000, on continue jusqu'au 5 septembre.

Le 6 septembre la température continue à descendre.

Le 10, guérison — température normale — plaie en excellent état de cicatrisation.

OBSERVATION N° 5

GANGRENE GAZEUSE LOCALISEE

M. L... M..., 47 ans.

Blessé le 17 août 1944 par éclat d'obus.

Entre le 20 août 1944 à l'hôpital Robert Lion.

INTERVENTION :

1°) Extraction d'éclats superficiels logés dans la région mamelonnaire gauche, débridement, nettoyage — poudrage.

2°) Incision d'une gangrène gazeuse localisée intra-musculaire de la région deltoïdienne gauche irradiant vers la loge sus-épineuse. Incision large — Extraction d'un éclat de la grosseur d'une olive dans la région sous-épineuse.

Anesthésie au protoxyde d'azote — Morphine.

Sulfadiazine : 10 grammes.

S. A. G. G. : 40 cc.

Pénicilline : 100.000 unités.

Le 22 août *Pénicilline* 30.000 U.

Le 23 août *Pénicilline* 30.000 U.

Le 24 août *Sulfanilamide*.

Depuis le 26 septembre la température est à 37°2.

Etat très satisfaisant. Cicatrisation partielle. (Sortant.)

OBSERVATION N° 6

GANGRENE GAZEUSE

M. A., M., 39 ans.

Blessé le 16 août 1944 par éclat d'obus.

Sérum antitétanique 30.000 U. par médecin civil.

Le 18 août est pris par une ambulance anglaise.

Fracture de l'humérus possible.

Pansement.

Le 20 août entré à l'hôpital Robert Lion.

Le 21 août. — Scopie — Eclatement de l'extrémité supérieure de l'humérus.

Pas de fracture de la clavicule.

Présence de plaies en seton sur la face postérieure interne de l'extrémité supérieure du bras droit, et sur la face antérieure du thorax partie supérieur droit.

Percussion de la région décèle la présence de gaz — mais abstention car asticots sur la plaie antérieure.

Le 22 août. — Sous anesthésie locale : incision du grand pectoral et contre incision de drainage au bord inférieur.

Le 23 août. — Plâtre thoracique complet prenant le bras gauche.

Le 30 août. — Changement de plâtre. — Très bel aspect des plaies.

Le 9 septembre. — La température monte à 39° — *Pénicilline* 200.000 U.

On continue la *Pénicilline* pendant 4 jours et on donne 200.000 unités dans les 24 heures.

La température baisse progressivement — le 10 on enlève le plâtre — les plaies sont en excellent état.

Aucune issue de pus — pas de gaz — Plaies en voie de cicatrisation.

OBSERVATION N° 7

GANGRENE DIFFUSE (GAZEUSE)

M. D... F., 45 ans.

Blessé le 6 août 1944 à 14 heures par un éclat d'obus à la fesse droite et à la cuisse droite.

Pansement sommaire fait par des voisins — Reste dans le même état jusqu'au 18.

Le 18 à 15 heures pansé au Poste de secours anglais — puis dirigé sur le C. C. S.

Evacué le 19 août du 24 British C. C. S. avec le diagnostic de gangrène gazeuse T.

Traitement : 0,05 de morphine.

5 gr. de Sulfathiazol.

6 cc. de S. A. G. G.

Entré le 28 août à l'hôpital Robert Lion.

1°) Présente un *érysipèle bronzé* siégeant sur la fesse et la cuisse droite ainsi que sur le cadran inférieur droit de l'abdomen.

2°) A la *percussion* Sonorité suivant à 2 travers de doigt le pourtour interne l'érysipèle bronzé.

3°) A la *radioscopie* :

a) Présence de gaz sous cutanés.

b) Gros éclat allongé devant l'épine iliaque antérieure.

Etat général très mauvais — pouls mou à 110.

INTERVENTION :

Vaste débridement de la plaie dans toutes les directions — Débridement cutané et musculaire — section du grand fessier et des muscles antéro-externes de la racine de la cuisse. Extraction d'un éclat de 15 cm. sur 3 cm.

Etaiement et mise à plat des trajets gangrénés, poudrage abon-

dant de sulfamides — tulle gras — Anesthésie au chloroforme —
Plasma intraveineux : 3 ampoules avec 60 cc. de sérum anti-gangréneux plus 99 gouttes d'adrénaline.

Morphine.

Huile camphrée.

Soludagénan intra veineux 3 grammes.

Sulfadiazine 15 grammes en deux prises.

Pénicilline 300.000 unités en 24 heures.

Examen du pus : perfringens⁴ T. 382.

Le 21 août. — Sulfathiazol 4 grammes.

Sérum antigangréneux 22 cc. puis 30 cc. dans un demi litre de plasma — Choc.

Pénicilline : 200.000 U.

Sérum physiologique : 250 cc.

Température à 38° — pouls à 120.

Régression de l'érysipèle bronzé et de la sonorité plus particulièrement sur la cuisse et l'abdomen.

Le 22 août. — Sulfathiazol : 10 grammes.

Pénicilline : 300.000 unités.

Adrénaline, spartéine, huile camphrée.

Transfusion : 500 cc. de sang + adrénaline.

Température à 37°2.

Le 23 août. — Disparition de l'érysipèle bronzé.

Disparition de la sonorité.

Pas d'odeur cadavérique.

Pénicilline : 100.000 U.

Sulfanilamide : 6 grammes.

Température à 37°5 — pouls à 90.

Le 24 août. — Sulfanilamide : 2 grammes.

Température à 37°5.

Etat général bon.

Le 26 août. — Arrêt de la sulfamidothérapie.

Température à 37°2 — pouls à 82.

Pansement : aspect de la plaie normal.

Poudrage abondant à la sulfanilamide — Tulle gras.

Le 31 août. — Température à 38°.

Sulfanilamide : 2 grammes.

Pénicilline : 60.000 U.

Etat général satisfaisant. — Ensuite la température se maintient à 37° — Etat local excellent.

CHAPITRE VII

PENICILLINE ET MALADIES VÉNÉRIENNES

I. — LA PENICILLINE DANS LES GONOCOCCIES

L'apparition des sulfamides avait fait merveille dans ces affections et le temps n'est pas encore très lointain ou quelques grammes de Dagénan ou de Thiazomide avaient raison d'une blennorragie, en un minimum de temps. Depuis malheureusement, on a vu se multiplier les cas de sulfamido-résistance du gonocoque: actuellement, un peu plus de la moitié des malades ne réagissent plus au traitement; très peu voient leur rechute se guérir par l'absorption de ces composés. Aussi l'apparition de la pénicilline, merveilleux antagonococcique « in vitro » est-elle saluée avec un enthousiasme qui n'a d'égal que l'espoir qu'elle fait naître.

Les cas cliniques traités sont assez nombreux jusqu' alors: ils justifient pleinement la confiance mise en cet anti-bactérien puissant.

Laissons cependant au traitement sulfamidé, toutes ses chances, donnons-lui la préférence actuellement chez un malade auquel on n'a pas encore donné ce remède, tranquilisés que nous sommes par la possibilité d'une

médication toute puissante en cas d'échec. Alors seulement nous mettrons en œuvre le traitement pénicillé.

Nous ne parlerons ici que du traitement dans les cas de sulfamido-résistance.

Laissons sa mise en œuvre comme traitement d'attaque pour le temps certainement proche où nous aurons à notre disposition les quantités de produit que nous désirerons.

A. — TRAITEMENT PENICILLE DES AFFECTIONS SULFAMIDO-RESISTANTES PAR LA PENICILLINE SEULE.

1°) *Chez l'homme :*

Les injections se font intra-musculaires, à raison de 100.000 U. O. dans 2 cc. d'eau distillée pour les 24 heures à raison d'une injection toutes les 3 heures, jour et nuit; le traitement dure en tout 48 heures. La dose totale atteint donc 160.000 U. O.

Il semble même, et certains auteurs sont formels sur ce point, que l'on puisse descendre jusqu'à 100.000 U.O. en tout : en 5 injections par exemple de 20.000 unités chacune à 3 heures d'intervalle.

Dans ce cas donc, le traitement dure, au total 15 heures.

Les résultats ? Les frottis deviennent négatifs, le plus souvent 24 heures après l'institution du traitement. La régression des symptômes se produit dans les deux jours.

On obtient la guérison définitive en trois ou quatre jours.

On ne signale aucun phénomène toxique, tout au plus quelques nausées vers la cinquième injection.

Quelques auteurs signalent que l'emploi de la voie intra-veineuse stériliserait encore plus vite les patients.

2°) Chez la femme :

La pénicilline, chez la femme sulfamido-résistante ne s'est pas montrée moins active que chez l'homme, et l'on sait qu'il n'en est pas de même avec les sulfamides.

Une statistique due à A. COHN, E. WILLIAM et TSAAK portant sur 44 cas de femmes, répartis en 6 groupes (42 avaient résisté au sulfathiazol, 2 s'étaient montrées intolérantes) a donné les résultats les meilleurs.

Voici le tableau résumé de ces cas cliniques :

Groupe	Nombre de malades	Dose unique (en U. O.)	Nombre d'injections	Dose totale injectée
1	12	20.000	5	100.000
2	10	25.000	4	100.000
3	12	25.000	3	75.000
4	1	20.000	3	60.000
5	8	25.000	2	50.000
6	1	25.000	2	50.000

Le traitement était administré par voie intra-musculaire, toutes les trois heures.

100.000 U. O., dissoutes dans 2 cc. d'une solution stérile isotonique ou dans l'eau distillée.

Sur les 44 malades traitées, 44 guérisons.

Seule, une d'entre elles fit une rechute, (elle avait reçu 50.000 U.) qui céda d'ailleurs avec la reprise du traitement et l'injection supplémentaire de 100.000 unités.

Moins de 20 heures après, tous les prélèvements devenaient négatifs.

De plus, sur les 44 patientes, 15 étaient atteintes d'une inflammation des régions environnantes, qui disparut

immédiatement chez 7 d'entre elles, un peu plus tard (3 jours) chez 5 autres, tandis que 3 devaient attendre 10 jours avant de voir la cessation complète de tout symptôme.

Quatre d'entre elles, enfin étaient enceintes; rien de fâcheux n'apparut dans leur état, du fait du traitement.

Mais cette statistique, pour si brillante qu'elle soit, ne doit pas faire passer sous silence d'autres résultats moins bons, à doses égales, et il semble logique de se ranger à l'opinion des auteurs :

Pour eux, on doit injecter à la femme des doses légèrement supérieures à celles que l'on emploie chez l'homme : de 120 à 180.000 *unités*.

La façon de les administrer demeure la même.

3°) *Chez l'enfant.*

La pénicilline agit fort bien dans la gonococcie de l'enfant, en particulier dans la vulvo-vaginite des petites filles :

On utilisera des doses de 40.000 unités répétées 4 fois à 3 heures d'intervalle. Et le produit étant peu toxique on peut s'en servir dès le bas âge à doses élevées.

Ainsi la pénicilline appliquée aux cas sulfamido-résistants des deux sexes agit remarquablement; presque tous les malades guérissent rapidement ; le pourcentage d'échecs ne dépasse pas 10 %.

Une dose totale de 100.000 U. chez l'homme, 140.000 chez la femme est la règle, en 5 injections en moyenne.

Une seule journée peut donc suffire.

On ne doit redouter aucun accident toxique; les malades sont guéris cliniquement et bactériologiquement *quelle que soit la durée antérieure* de la maladie.

B. — TRAITEMENT DE LA BLENNORRAGIE PAR L'ASSOCIATION PENICILLINES-SULFAMIDES.

Il n'en demeure pas moins que l'emploi de la pénicilline donne lieu à 10 % environ d'échecs et que le traitement pénicillé seul nécessite une quantité de produit qui dépasse souvent les possibilités actuelles, en France particulièrement. Aussi a-t-on eu l'idée de l'associer aux sulfamides, en diminuant les doses respectives des deux anti-infectieux.

Des essais « in vitro » précédèrent d'ailleurs l'expérimentation clinique.

L'association des deux produits, à des doses inactives en elles-mêmes prises isolément, se montrait douée de propriétés inhibitrices très élevées.

Le sulfathiazol ajouté à la pénicilline inhibait aussi bien des souches primitives que des souches sulfamido-résistantes.

On semblait donc bien devoir atteindre le but poursuivi :

— Atténuer les accidents toxiques dûs aux doses élevées de sulfamides et mordancer les sulfamides vis-à-vis des souches sulfamido-résistantes.

Ces expériences ont trouvé leur justification dans leurs applications en thérapeutique :

L'administration de 8 gr. de sulfathiazol en 4 prises le premier jour, suivie de la prise de 4 gr. de sulfathiazol en 4 prises le second, associés à 50.000 U. O. de pénicilline (10.000 U. toutes les 3 heures I. M.) dans 2 cc. d'eau distillée, amène une guérison rapide en 48 heures; tout au plus persiste-t-il parfois un léger écoulement muqueux quelques heures.

Il semble que l'on ne doive pas augmenter la dose

pénicillée : car si l'écoulement cesse alors un peu plus tôt, la guérison bactériologique ne survient qu'au bout du même délai.

TURNER et STERNBERG ont publié des statistiques portant sur 7.000 cas de gono chez les militaires de race blanche et de race noire, traités comme il vient d'être décrit. Nous en reproduisons une, un peu plus loin, à titre documentaire : on y verra qu'on obtient un peu plus facilement la guérison dans la race noire.

Des deux catégories A et B : A représente les sujets dont la maladie a été découverte à l'incorporation ;

B ceux qui appartiennent à la marine au moins depuis 6 semaines (la maladie étant ainsi d'origine récente) ;

C et D représentent les deux mêmes catégories, mais chez les noirs.

Les résultats mettent en relief les faits suivants :

a) Avec le traitement sulfamidé seul 20 à 25 % d'échecs (blancs).

10 % d'échecs (noirs).

b) Avec le traitement pénicillé seul 12 % d'échecs.

c) Avec leur association aux doses indiquées : échecs réduits du tiers.

Si les malades ont subi un traitement sulfamidé antérieur, les résultats sont meilleurs encore.

En cas d'échec, il a fallu 100.000 unités pour obtenir la guérison (dose employée, on le sait, quand on fait agir seule la pénicilline).

La facilité avec laquelle on détecte les rares échecs qui se produisent avec la médication associée, rend cette méthode très appréciable.

Les résultats sont excellents, les doses respectives de chaque produit employé diminuées de moitié. De plus, le

procédé s'applique aux cas de sulfamido-résistance antérieure.

Dans les rares cas d'échec, on emploiera la dose habituelle de pénicilline.

C. — PENICILLO-RESISTANCE ET COMPLICATIONS DE LA BLENNORRAGIE.

1°) *Pénicillo-résistance.*

Quelques malades se montrent et l'on sait que ce pourcentage n'excède pas, le plus souvent, 10 %, résistants à un premier traitement pénicillé.

Une deuxième cure, une troisième même, sont parfois nécessaires.

Les doses injectées alors seront plus fortes que les premières : de l'ordre de 200.000 U. à la deuxième série d'injections et de 300 à 350.000 à la troisième.

Ainsi la pénicillo-résistance ne se montre-t-elle pas, du moins jusqu'alors, aussi tenace que la sulfamido-résistance et se voit d'ailleurs principalement dans les cas de blennorragie compliquée.

2°) *Complications.*

La plupart réagissent à la pénicilline, avec l'augmentation des doses; c'est le cas pour la *prostatite* et l'*épididymite*.

Le rhumatisme blennorragique, par contre, se montre plus rebelle. Des doses de 300 et même 400.000 unités ne produisent pas toujours l'amélioration désirée.

L'heure n'est pas encore venue de traiter une blennorragie quelconque par la pénicilline : les échecs de plus en plus nombreux avec les sul-

famides, la synthèse de la pénicilline feront peut-être bientôt recourir systématiquement à cette médication. Pour l'instant cependant, la pénicilline convient surtout dans les blennorragies sulfamido-résistantes : seule à une dose totale de 100.000 U. en 15 heures ou associée à 10 gr. de sulfamide et alors à la dose de 50.000 U. : dans ce cas, on ne signale que très peu d'échecs. Et l'on peut alors vraiment parler de la guérison d'une blennorragie en un jour.

Sulfathiazol + 50.0000 U. O. Pénicilline

Blancs	Guérisons	Echecs	Total	Pourcent. d'échec	
A	25	2	27	7,40	Recrues blanches
B	39	4	43	9,30	Blancs avec mal. aiguë
Noirs					
C	112	2	114	1,74	Recrues noires
D	46	2	48	4,16	noirs avec mal. aiguë
Total	222	10	232	4,31	

II. — *PENICILLINE ET SYPHILIS* (1)

La sensibilité du tréponème pallidum « in vitro » à la pénicilline, a immédiatement fait naître de grands espoirs : allait-on stériliser définitivement un sujet porteur d'un chancre Σ dans un minimum de temps ?... De fait, les premières expériences pratiquées par MAHONEY sur le lapin, donnèrent des résultats excellents : la cicatrization et la stérilisation de l'accident primaire provoqué se produisaient immédiatement.

En décembre 1943, MAHONEY, connaissant le peu de toxicité du produit étend le champ d'action à l'homme. Il publie les résultats obtenus dans 4 cas de Σ primaire. Depuis, d'autres observations parurent.

A. — *SYPHILIS PRIMAIRE ET SECONDAIRE.*

1) *Mode de traitement — Doses.*

On injecte au début des quantités différentes de produit, variant de 500.000 à 2.500.000 unités en tout. De toute façon, les injections doivent se faire régulièrement toutes les 3 ou 4 heures pendant 10 jours en moyenne. On peut également les faire en intra-veineuse, mais il semble que cette voie prédispose facilement aux rechutes.

Actuellement, on utilise en général un total de 2.400.000 unités en tout. Certains auteurs s'en tiennent à 1.200.000 unités.

(1) Certaines notions ici exposées proviennent de la conférence faite le 25 septembre 1944 à l'hôpital Saint Louis dans le service de Monsieur le Docteur GOUGEROT par le Colonel PADGET.

2) Résultats.

Il est à signaler que ces résultats sont identiques, qu'il s'agisse d'un accident primaire avec sérologie négative ou positive ou encore d'une Σ secondaire.

La *disparition* du tréponème est extrêmement rapide, entre les douzième et dix-huitième heure suivant les auteurs.

La *cicatrisation* du chancre se produit, en moyenne, au bout de 4 à 5 jours. Seule subsiste une tache pigmentaire.

La *sérologie* : aux doses indiquées plus haut, les réactions deviennent négatives, en général, avant le quarantième jour et le demeurent, suivant les auteurs, de 100 à 300 jours. Les rechutes paraissent d'autant moins fréquentes que la dose est plus élevée. Le pourcentage de succès est plus élevé dans les Σ primaires à sérologie négative que dans celles à sérologie positive.

Ainsi donc la guérison clinique des lésions, leur stérilisation et l'évolution des réactions sérologiques sont très rapides, bien plus qu'avec le traitement arsenical classique.

Les incidents du traitement se bornent à la fréquence de la réaction d'HERXHEIMER, consistant en céphalée, T parfois élevée, malaises qui ne doivent pas empêcher la poursuite du traitement. On observe aussi parfois une T, d'ailleurs très passagère, pouvant atteindre 40° et survenant les tous premiers jours du traitement et que l'on attribue à la destruction importante et brusquée des spirochètes.

Enfin signalons que MAHONEY a attiré l'attention sur la nécessité de suivre, au point de vue sérologique, les malades ayant subi un traitement pénicillé pour gonorrhée aiguë. Les doses injectées dans ces cas, suffisantes pour guérir la blennorragie ne réussiraient en même

temps qu'à décapiter la Σ primaire, mais n'auraient pas l'efficacité suffisante pour en arrêter entièrement l'évolution.

On verrait même, parfois, se créer une pénicillo-résistance préjudiciable au traitement futur.

B. — SYPHILIS TARDIVE.

Les malades traités jusqu'ici en petit nombre ont été suivis trop peu de temps, mais l'observation fait constater déjà des résultats fort encourageants.

Les doses très variables utilisées, qui vont de 500.000 à 4.000.000 d'unités en injections intra-musculaires amènent fréquemment des réactions d'HERXHEIMER, en particulier une fièvre transitoire.

a) Au point de vue *clinique*, les résultats se montrent remarquables sur les gommes qui semblent littéralement « fondre » sous l'action du traitement et dans la plupart des cas avec des doses relativement faibles (de l'ordre de 500.000 U. O.).

Dans la *paralysie générale*, on constate au début, pour 80 % des malades environ une amélioration notable, mais à une période avancée, l'influence heureuse se limite à quelques cas. Il faut alors faire appel à des doses plus considérables (de l'ordre de 2.000.000 U. O.).

b) Au point de vue *sérologie sanguine*.

Pendant la période d'observation, 20 % des cas présentent une séro-négativation. Les réactions deviennent quantitativement moins positives dans 60 % des cas.

c) Au point de vue du liquide *céphalo-rachidien*, on obtient une amélioration de la formule du benjoin colloïdal et du B. W. dans 65 % des cas environ.

C. — SYPHILIS CONGENITALE.

La pénicilline paraît être efficace chez les femmes enceintes porteuses d'une Σ récente (on injecte, les doses indiquées pour la Σ primaire). Elle semble supprimer les avortements ou accouchements prématurés, tout en améliorant bien entendu, le sujet. Les nouveau-nés, en général normaux, présentent des réactions humores négatives, ou qui le deviennent rapidement. S'il s'agit d'enfants hérédo-syphilitiques, un traitement intra-musculaire de 30.000 unités par kg. de poids les améliore bien souvent, mais on peut redouter des accidents toxi-infectieux. *La pénicilline filtre à travers le placenta.*

Ici cependant, les observations sont trop peu nombreuses pour que l'on puisse encore conclure, et surtout dire si la pénicilline détrônera la médication classique.

Il y a là sans doute, pour l'avenir, une ressource précieuse. Les premiers essais, particulièrement en ce qui concerne la syphilis primaire donnent le meilleur espoir et l'on conçoit la révolution qu'amènerait la guérison certaine et définitive d'une Σ primaire en huit jours.

Mais nous ne pouvons avoir cette certitude : les premiers essais de la pénicilline en syphiligraphie ne datent, en effet, que d'un an environ.

Si la guérison clinique des lésions, leur stérilisation, la négativation des réactions sérologiques se produisent souvent et rapidement, il reste la question de la guérison réelle et définitive de la maladie, autrement dit le problème de l'avenir des malades : question qu'on ne résoudra qu'avec un recul suffisant.

Beaucoup de points restent encore à élucider, notamment l'intérêt qu'il y aurait à associer la pénicilline et les autres traitements classiques.

Comme l'a dit STOKES « à partir de 1943, il faudra un

an pour deviner, deux ans pour faire des hypothèses, cinq ans pour avoir une indication et vingt ans pour connaître le mécanisme de l'action de la pénicilline dans la syphilis ».

CHAPITRE VIII

LA PENICILLINE DANS LES AUTRES AFFECTIONS ET DANS CERTAINES SPÉCIALITÉS

Nous venons de voir les principales affections contre lesquelles la pénicilline se montrait efficace, classées suivant le germe qui les engendre.

Il y a, cependant, bien d'autres micro-organismes vis-à-vis desquels la pénicilline agit activement « in vitro ». Mais nous n'avons pas parlé de son action dans les maladies qu'ils provoquent et ceci pour plusieurs raisons :

a) Ou bien parce que l'on possède contre ces affections des armes suffisamment efficaces pour qu'on se dispense d'utiliser un produit si rare, quand la maladie ne relève pas uniquement de son action.

Nous citerons par exemple : la *diphthérie*.

La littérature ne fait pas mention d'observations dans cette affection. Tout au plus, pour notre part, avons-nous essayé à l'hôpital Pasteur, de faire un micro-brouillard pénicillé à un porteur de germes : de notre essai, en vérité infructueux, on ne peut rien conclure puisqu'il ne s'agit que d'un cas isolé.

Dans l'*angine de Vincent* les résultats sont remarqua-

bles. On utilise des pastilles de pénicilline contenant 250 U. O. par pastille pendant 4 à 5 jours. Les frottis sont négatifs en 50 heures et la guérison survient en 3 jours par le seul traitement pénicillé.

b) Ou bien parce que les résultats sont apparus peu probants, ou ne permettent pas de conclusion, vu la rareté des cas traités.

C'est ce qui a lieu par exemple dans :

L'*actinomyose* où les résultats se montrent variables bien que l'on obtienne en général une diminution nette de la collection suppurée et la suppression des fistules.

Dans la *spirochétose-ictéro-hémorragique* des doses de 300.000 U. O. ont amené une amélioration, mais l'observation n'a porté que sur un nombre extrêmement restreint de malades.

De même, on n'a pas eu recours à la pénicilline dans le *tétanos* et le *charbon*, et l'on sait cependant les bacilles tétanique et anthracis très sensibles à son influence « *in vitro* ».

La Pénicilline dans les spécialités

Nous ne citerons que les domaines thérapeutiques où le nouvel anti-infectieux aura fait ses preuves à la suite d'essais suffisamment nombreux.

I. — EN O. R. L.

On aura presque exclusivement recours à un traitement par voie locale, sous forme de solution ou de pastilles.

1°) Les solutions trouvent leur indication dans les sinusites :

Aiguës : avec même la pénicilline brute dans le lavage des sinus (guérison 8 à 10 jours).

Chroniques : avec une prolongation du traitement beaucoup plus longtemps (plusieurs mois).

Mêmes heureux effets dans les suites d'interventions chirurgicales, après les opérations de mastoïdites, par exemple. Suivant la technique générale, on se trouvera bien de suturer les téguments et d'y insérer des tubes, au travers desquels on instillera une solution de sel de sodium, 2 ou 3 fois par jour (solution de 300 U. O. par cc.).

Enlever les tubes au bout d'une semaine.

2°) L'emploi des pastilles dans les angines à streptocoques (scarlatineuses par exemple) amène la guérison en 48 heures.

3°) Chez les porteurs de germes (à streptocoque ou à staphylocoque) enfin on a utilisé une poudre à priser, qui aurait l'avantage d'atteindre toutes les parties des muqueuses : essais d'ailleurs encore peu concluants.

A cette administration locale, comme de juste, on associera la voie générale, suivant l'état, et en particulier quand l'infection aura tendance à se généraliser.

II. — EN OPHTALMOLOGIE.

On aura recours ici aux onguents contenant 500 U. O. par gramme de lanoline, ou aux gouttes, contenant 500 à 1.000 U. O. (parfois un peu plus) pour 1 cc. de sérum physiologique.

FLOREY et FLOREY signalent des succès obtenus dans les cas de :

1°) Conjonctivites aiguës.

Prescription : 1 goutte ou 2, toutes les heures, les premiers jours.

L'état s'améliore le troisième jour et on obtient la guérison en 2 ou 3 semaines, même dans le cas d'ulcère de la cornée associé. Des ophtalmies de nourrissons ont ainsi guéri, avec une dose cependant un peu plus importante de pénicilline (titrant 1.200 U. O. au cc.).

2°) Conjonctivites chroniques :

Des cas semblant désespérés, où on avait tout tenté, ont heureusement réagi à la thérapeutique pénicillée.

Prescription : gouttes ou onguent (celui-ci moins bien supporté toutefois et produisant une impression de brûlure), toutes les 3 ou 4 heures.

Durée du traitement 2 à 6 semaines.

3°) Blépharites.

Faire appel surtout à l'onguent. Nettoyer l'œil avant chaque application; enduire avec l'onguent le rebord des paupières plusieurs fois par jour. Guérison en 2 à 8 semaines.

L'usage des gouttes se recommande aussi; 1 goutte dans chaque œil, 4 à 5 fois par jour pendant 2 semaines.

4°) Dacryocystites.

On constate de fréquents succès avec 5 injections par semaine dans le sac lacrymal, pendant 2 semaines.

III. — EN DERMATOLOGIE.

Interviennent ici les crèmes ou onguents (applications quotidiennes). Ils auraient l'inconvénient chez certains sujets, de donner lieu parfois à des réactions cutanées intenses et de créer une pénicillo-résistance, par suite de

la faible concentration du produit au niveau des lésions.

Aussi préfère-t-on souvent les solutions en pulvérisations toutes les 5 heures environ (solutions contenant 300 U. O. au cc.).

HOBSON, GALLOWAY, DUNAYER préconisent la pénicilline brute :

1°) On note d'excellents résultats, dans les affections à strepto. ou staphylo. surtout :

a) Dans l'impétigo, même dans les cas rebelles au traitement classique.

b) Dans la furonculose : on sait, répétons-le, qu'on ne fera appel à ce produit rare, que dans certains cas de furoncles ou d'anthrax.

2°) Les succès semblent plus douteux :

a) Dans l'acné, dans les eczémas chimiques, et dans le sycosis de la barbe ou de la moustache; dans cette dernière affection, un traitement prolongé de 2 ou 3 semaines, poursuivi quelque temps après la guérison par les moyens chimiques, a souvent raison définitivement de cette tenace localisation staphylococcique.

IV. — EN UROLOGIE ENFIN :

Il y aura avantage à associer la pénicilline aux thérapeutiques usuelles.

Elle conduit à des résultats encourageants dans les prostatites aiguës, épидидymites, balanites et urétrites non spécifiques.

APPENDICE

Courtes notes sur les parents de la Pénicilline et leurs spécialités d'avenir

La découverte de la pénicilline ne pouvait qu'orienter la curiosité des savants vers la recherche de substances anti-bactériennes de même sorte c'est-à-dire extraites de bactéries ou champignons.

E. CHAIN dans un article du *British Medical Bulletin* (36) en 1944 résume l'état de situation des nombreuses tentatives faites en diverses directions. Les expériences ont porté sur un grand nombre de produits tirés de bactéries, ou des aspergilli ou des différents penicillia ou même d'actinomycètes.

1°) Il faut d'ores et déjà, semble-t-il, renoncer à la plupart de ces dérivés, parce que moins actifs et plus toxiques pour le protoplasme général que la pénicilline.

2°) Parmi ceux qui jusqu'ici peuvent retenir l'attention citons :

a) La gramicidine, ainsi que la thyrocidine extraites du broyage du *B. brevis*, surtout lorsqu'on les mélange, en obtenant ainsi la thyrothricine, — ou plus spéciale-

ment la gramicidine S de même origine, en faveur auprès des auteurs soviétiques. Les « Nouvelles Soviétiques » du 13 janvier 1945 rapportent que le Président de l'Académie de Médecine de l'U. R. S. S., BOURDENKO est allé sur le front, avec un groupe de grands spécialistes pour recueillir des renseignements sur les effets de la pénicilline et de la gramicidine, et qu'il a noté le bienfaisant effet prophylactique de ces médicaments nouveaux contre le développement de la septicémie post-traumatique et de sa complication le phlegmon gazeux ».

b) Des aspergilli, on a tiré la flavicine et l'acide gigantesque, assez comparables à la pénicilline par leurs propriétés chimiques et biologiques et aussi l'acide helvolique.

Ce dernier semble le moins toxique des antibiotiques, et possède d'utiles qualités chimiothérapiques. Très stable, il permet de maintenir une concentration bactériostatique dans les tissus. On lui reproche, cependant, de déterminer, quand on l'administre souvent, des lésions hépatiques graves.

c) Dans le genre *penicillium*, en dehors du *Penicillium notatum*, on rencontre des espèces voisines, dont on a pu extraire, en particulier la claviformine, ou patuline, tirée du *P. patulum*; l'action de ce produit reste d'ailleurs très discutée.

On a signalé aussi une nouvelle substance antibactérienne, isolée d'un des nombreux types de *penicillia* et dont l'action ralentirait le développement des cultures du bacille tuberculeux et neutraliserait *in vitro* la tuberculine.

d) Enfin, d'après un renseignement paru dans la grande presse (*Figaro*) on annonce que quatre savants américains ont découvert des lichens des régions arctiques, doués de propriétés anti-bactériennes tout à fait remarquables.

Nous ne citons cette nouvelle que pour montrer à quel degré l'intérêt du monde scientifique se trouve sollicité par les effets indiscutables réalisés avec la pénicilline, et l'espoir qu'on nourrit actuellement de lui découvrir, dans sa nombreuse parenté, un véritable et efficace succédané, qui n'existe pas encore.

CONCLUSION

Au terme de cette étude, qu'il nous soit permis de consigner quelques-uns des résultats acquis les plus essentiels.

D'un produit nouveau, et semble-t-il plein de promesses, nous avons indiqué les caractéristiques, les formules pharmaceutiques les plus pratiques, le mode d'emploi et les principaux effets thérapeutiques, en nous autorisant des documents récents, en particulier anglo-saxons, de quelques observations à notre portée et même de résultats obtenus dans les armées en campagne.

I. — Il nous paraît d'abord important d'insister sur la valeur de ce médicament, qui vient appuyer grandement l'action si intéressante des sulfamides et même y suppléer dans les cas de sulfamido-résistance. Nous avons là une arme d'une efficacité vraiment remarquable contre quelques des germes les plus nocifs : gono — meningo — pneumo — staphylo streptocoques. De plus, son action *in vitro* sur le treponema pallidum, et quelques très récentes observations, permettent d'espérer qu'on pourra, en un temps record, juguler l'infection primaire, et qui sait ? Obtenir peut-être une stérilisation définitive du malade. Sur ce dernier point, toute conclusion serait d'autant plus prématurée qu'on ignore encore le mécanisme de l'action de la pénicilline sur le tréponème. En tout cas, réjouissons-nous de voir s'ajouter un moyen de plus à

ceux très puissants déjà dont dispose la médecine contemporaine pour lutter contre un fléau de si grande importance sociale.

En un mot, rendons grâce aux savants qui ont découvert puis mis au point, un remède dont on peut affirmer qu'il a rendu moins sombre le pronostic et moins grave l'évolution, d'affections très sérieuses comme l'anthrax de la face avec thrombo-phlébite ou la méningite à pneumocoque !

II. — Mais ne pensons pas qu'il soit loisible, ni facile d'employer la pénicilline et aussi libéralement que l'exigeraient les besoins thérapeutiques :

1°) D'abord, son prix de revient, comme nous l'avons signalé, demeure encore souvent prohibitif. On doit louer certes les efforts sur ce point de la production américaine intensifiée et de la nôtre, qui commence sous des auspices favorables ; mais la rareté de ce précieux instrument de guérison fait au médecin un devoir de n'en user, jusqu'à nouvel ordre, qu'avec économie et dans le cas seulement où il semble seul capable de déterminer une modification favorable.

Aussi, comme on a pu le remarquer dans l'étude des diverses applications signalées au cours du présent travail, l'Hôpital Pasteur s'est arrêté à une méthode à la fois efficace et justement parcimonieuse. Au lieu d'utiliser le plus souvent la voie générale, comme le font les Américains sans préjudice, au reste, du traitement local, c'est à ce dernier d'abord que nous nous adressons de préférence. Il semble d'ailleurs, le plus souvent suffire par lui-même, puisqu'il porte le mieux l'anti-infectieux au contact même des lésions. Bien entendu, on se réservera la faculté de le doubler, en cas de besoin, par les injections parentérales.

2°) Il importe au surplus de bien connaître les doses

appropriées chaque fois, et de s'abstenir de toute administration inutile afin de ne pas créer, en y habituant sans nécessité l'organisme, un état de pénicillo-résistance, dont nous avons signalé la possibilité.

3°) Il y a lieu, enfin, de se conformer minutieusement aux indications techniques thérapeutiques et de prendre de multiples précautions dans le maniement des diverses préparations dont l'efficacité reste éphémère et qui risquent à tout instant de se trouver très vite contaminées par des proliférations microbiennes nuisibles.

III. — Nous ne nous trouvons pas en effet, en présence, d'un corps chimique, d'une création de synthèse, capable de se conserver indéfiniment avec les mêmes propriétés inchangées. Il s'agit d'un produit d'origine végétale. Depuis longtemps l'homme a su domestiquer les animaux et plier les plantes à son usage. Il appartenait à l'âge de l'histologie et de la microbiologie de rendre le savant maître de certains micro-organismes, devenus ses alliés dans la lutte même contre les maladies dûes à d'autres germes infectieux. Mais est-on jamais sûr de tels serviteurs, encore mal connus ?

Pourra-t-on, par exemple, reconstituer par synthèse cette pénicilline ? Bien d'autres corps organiques moins complexes qu'elle, échappent encore à la puissance constructive de la chimie, ou même, quand on semble les avoir obtenus, leur manque-t-il quelques-unes des qualités des substances naturelles ?

En outre, en vertu de sa plasticité même, un corps organique réserve bien des surprises : déjà on pourrait s'étonner que seules les cultures de la souche originelle isolée par FLEMING, possèdent la plus haute efficacité, tandis que les effets de cultures proches parentes se révèlent plus discutables.

Ne peut-on craindre enfin, que les effets favorables, à

la suite d'une longue hérédité ne s'affaiblissent comme s'étiolent certaines races, pour des causes inconnues ?

Toutes considérations qui doivent nous inspirer la plus grande prudence, dans le travail de production de cette précieuse nouveauté, et le souci de sauvegarder sa pureté, dont notre existence paraît parfois l'enjeu.

Souhaitons enfin que dans la lutte pour la vie, loi des êtres même les plus infimes, elle conserve l'admirable aptitude à triompher de ses rivaux microscopiques, que sait si bien mettre à profit l'intelligence humaine.

Vu, le Doyen :
BAUDOUIN

Vu, le Président de Thèse :
BINET

Vu, et Permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROUSSY

BIBLIOGRAPHIE

- ABRAHAM (E.-P.) et CHAIN (E.). — An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. (*Nature* 146 — 1940, p. 837).
- ABRAHAM (E.-P.), CHAIN, FLETCHER, GARDNER, HEATLEY, JENNINGS et FLOREY (H.-W.). — *Lancet* 2 — 1941, p. 177.
- ABRAHAM (E.-P.), CHAIN (E.) et HOLIDAY (E.-R.). — Purification and some physical and chemical properties of penicillin, with a note on the spectrographie examination of penicillin. (*Brit. J. Exp. Path.*, 23, 1942, p. 103-120).
- ALSTON (J.-M.). — Use of crude penicillin filtrate for local treatment. (*Brit. Med. J.*, 1, 1944, p. 654).
- AUBIN (A.), MARTIN (R.), CLERC (P.) et SUREAU (B.). — Abscess du cerveau otitique. Guérison après drainage et injection de pénicilline. (*Gazette des Hôpitaux*, déc. 1944).
- BODENHAM (D.-C.). — Infected Burns and surface wounds : the value of penicillin. (*Lancet* 2, 1943, p. 725-728).
- BUXBAUM, DUNAYER et KNOBLOCH. — Crude Penicillin, its preparation and chimical use externably. (*Ann. Surg.* 119, 1944, p. 791).
- CAIRNS (H.). — Penicillin in Head and spinal wounds. (*Brit. J. Surg.*, 32, 1944 b., p. 199).
- CAIRNS (H.), DUTHIE (E.-S.), LEWIN (W.-S.) et SMITH (H.). — Pneumococcal meningitis treated with Penicillin. (*Lancet*, I, 1944, p. 655-659).
- CATCH J.-R.), COOK (A.-H.), HEILBRON (I.-M.). — Purification and chemistry of penicillin. (*Nature*, 150, 1942, p. 633-634).

- CHAIN (E.). — Mode of action of chemiotherapeutic agens. (*Nature*, London, 148, 20 déc. 1941, p. 758).
- CHAIN, FLOREY, GARDNER, HEATLEY, JENNINGS, ORREWING et SANDERS. — Penicillin as a chemiotherapeutic agent. (*Lancet*, 2, 24 août 1940, p. 226-228).
- CHAIN (E.) et FLOREY (H.-W.). — Penicillin. (*Ann. Rep. Chem. Soc.*, 1944).
- CLATTERBUCK, HAWORTH-RAISTRICK, SMITH et STACEY. — *Biochim. J.*, 24, 1934, p. 94).
- CLUTTERBUCK, LOWELL (R.) et KAISTRICK (H.). — The production from glucose by members of the penicillin chrysogenum series of a pigment, on alkali-soluble protein and penicillin. The antibacterial substance of Fleming. (*Biochem. J.*, 26, 1932, p. 1907 à 1918).
- COLEBROOK, STORER et WRIGHT. — *Lancet* 1 — 1923, p. 365.
- COULTARD (C.-E.), SHORT, SKRIMSHIRE, BIRKINSHAW, MICHELIS, SKYES, STANDFAX and RAISTRICK. — Notatin, Penicillin A, an antibacterial glucose aerdehydrogenase from penicillium notatum Westling. (*Nature*, 150, 1942, p. 634-635).
- CUTLER (E.-C.), MORTON (P.-C.) and SANDUSKY (W.-R.). — Observations in the prophylactic use of penicillin in the wounds of aerial warfare. (*Brit. J. Surg.*, 32, 1944, p. 207).
- DOWDY (A.-H.), SEWEL (R.-L.) and VINCENT (J.-G.). — The prophylaxie and therapeusis of chlostridial infections. (*Gaz. gangrène.*). (*N. York. J. of Medec.*, 44, 1^{er} sept. 44, p. 1890-1896).
- DUBOIS. — *Société ophtalmologie*. Paris, 18 mars 1944.
- DUBOS (R.-J.). — Antimicrobial agents of biologie origin. (*J.A.M.A.*, CXXIV, 4 mars 1944, p. 633).
- ENOCH (H.-B.) et WALLERSTEINER (W.-K.-S.). — A standardized antibacterial pyrogenfree metabolik preparation containing living penicillium notatum. (*Nature*, Lond., 25 mars 1944, p. 280).
- FELD (M.), BARRE (Y.) et SUREAU (B.). — Méningite à entérocoques

- traitée par la pénicilline. (*Société méd. Hôp. Paris*, 10 novembre 1944).
- FISHER (A.-M.). — The antibacterial Properties of crude penicillin. (*Bull. Johns Hopk. Hosp.*, 73, 1943, p. 343-350).
- FLEMING (A.). — An antibacterial action of cultures of *Penicillium* with special reference to their use in isolation of B influenzae. (*Brit. J. Exp. Path.*, 10, 1929, p. 226-236).
- Some problems in the use of antiseptics. (*Brit. Dental J.*, 52 ii, 1931, p. 105).
- On the specific antibacterial properties of penicillin and potassium tellurite; incorporating a method of Demonstrating some bacterial antagonisms. (*J. Path. Bact.*, 35, 1932, p. 831-842).
- Selective bacteriostasis opening paper of a discussion on the inhibitory action on the growth of bacteria and fungi of substances of Known constitution and products of the growth of micro-organisms. Importance in the preparation of selective culture media. (*Proc. Second. Int. Congress. of microbiology*. London, 1937, p. 33).
- Penicillin. (*Brit. Med. J.*, 2, 1941, p. 386).
- In vitro tests of penicillin potency. (*Lancet*, 1, 20 juin 1942, p. 732-733).
- Streptococcal meningitis treated with penicillin : measurement of bacteriostatis power of Blood and Cerebrospinal Fluid. (*Lancet*, 2, 1943, 9 octobre, p. 434-438).
- Penicillin. (*St. Mary's Hosp. Gaz. Lond.*, 50, 1944, p. 43-45).
- Micro-methods of estimating penicillin in blood serum. (*Lancet* 2, 1944, p. 620-621).
- FLOREY (H.-W.) Sir. — Penicillin : its development for medical uses. (*Nature* 153, 1944, p. 40).
- Penicillin, a survey. (*Brit. Med. J.*, 2, 1944, p. 169-171).
- FLOREY (H.-W.) Sir and CHAINE. — The development of penicillin in medicine. (*Hyg.*, 22, 1944, p. 274, 300, 302).

- FLOREY (H.-W.) Sir and JENNINGS. — The principles of Penicillin Treatment. (*Brit. J. Surg.*, 32, 1944, p. 112).
- FLOREY (M.-E.) and FLOREY (H.-W.) Sir. — General and local administration of penicillin. (*Lancet* 1, 27 mai 1943, p. 387 à 397).
- FOSTER (J.-W.). — Heavy metal nutrition of silagi. (*Botan. Rev.*, 5, 1939, p. 207-239).
- Quantitative estimation of penicillin. (*J. Biol. Chem.*, 144, 1943, p. 285-286).
- FOSTER and WOODRUFF (H.-B.). — Quantitative estimation of penicillin. (*J. Biol. Chem.*, 144, 1942, p. 285-286).
- Improvement in the cup assay for penicillin. (*J. Biol. Chem.*, 148, 1943, p. 723).
- Microbiological aspects of penicillin. I. methods of assay. (*J. Bact.*, 46, 1943, p. 187-202).
- FOSTER, WOODRUFF and MAC DANIEL L.-E.). — Microbiological aspects of penicillin. III production of penicillin in surface cultures of *Penicillium notatum*. (*J. Bact.* 46, 1943, p. 421-433).
- FOSTER (J.-W.) and WOODRUFF. — Microbiological aspects of penicillin. VI Procedure for cup assay for penicillin. (*J. Bact.*, 47, 1944, p. 43).
- GARCIA DE JALON. — Substancias antibacterianas naturales; penicillina. (*Farmacol. terapeut.*, 4, 1943, p. 131).
- GARDNER (A.-D.). — Morphological effects of penicillin on bacteria. (*Nature* 146, 24 déc. 1940, p. 837-838).
- GARROD (L.-P.). — The treatment of war wounds with penicillin. (*Brit. Med. J.*, 2, 11 déc. 1943, p. 755 et 756).
- The therapeutic use of penicillin. (*Practitioner*, 152, 1944, p. 318 à 323).
- GARROD and HEATLEY (N.-G.). — Bacteriological methods in Connection with Penicillin treatment. (*Brit. J. Surg.*, 32, 1944, p. 117).
- GOMEZ-OLIVEROS (L.). — Gramicidina, penicillina, y proflavina en el

tratamiendo de la heridas infectadas. (*Revista Clínica Española*. T. XI, 1943, p. 45).

HARPER (G.-J.). — Inhibition of penicillin in routine culture media. (*Lancet* 2, 6 nov. 43, p. 569 à 571).

HARVIER, ANTONELLI et ALBAHARY. — Staphylococcie maligne de la face guérie par traitement combiné pénicilline-sulfamide. (*Soc. Médic. Hôp. Paris*, 27 oct. 1944).

HEATLEY. — A method for Assay of penicilline. (*Bioch. J.*, 38, 1944, p. 61-65).

HERRELL (W.-E.). — Penicillin therapy. (*S. Clin. North. America*, 23, 1943, p. 1163 à 1176).

— The clinical use of pénicillin and antibacterial agent of biologic origin. (*J. A. M. A.*, CXXIV, 4 mars 1944, p. 622 à 627).

HERRELL-COOK (E.-V.) et THOMPSON. — Use of penicillin in sulfonamido-resistant gonorrhal infections. (*J. A. M. A.*, 122, 29 mai 1943, p. 289-292).

HERRELL, HEILMAN and WILLIAMS. — The clinical of penicillin in case of orbital and facial cellulitis and septicemie, caused by Staphy. aureus. (*Proc. Staff. Meet. Mayo. Clin.*, 17, 1942, p. 609 à 616).

HERRELL and NICHOLS. — The calcium salt of penicillin. (*J.A.M.A.*, 124, 1944, p. 798).

HOBSON. — Crude Penicillin. (*Lancet*, 1, 1944, p. 614).

HOBSON and GALLOWAY. — Homa made Penicillin. (*Lancet* 1, 1944, 164-230).

HOLIDAY (E.-R.). — The spectographic examination of penicillin preparations. (*Brit. J. of Exper. Path.*, 23, juin 1942, p. 115-119).

JANOT (M.-M.). — Substances antimicrobiennes d'origine fungique. (*Soc. Chim. Biol.*, 15 février 1944).

KEEFER. — Penicillin. (*Amer. J. of Nursing*, 43, 1943, p. 1076-1077).

KIESE (H.). — Chimiotherapie mit antibakteriellen Stoffen aus nie-

- deren Pilzen und Bakterien. (*Kinische Wochenschrift*, num. 22, 1943, p. 505).
- LARA GUTTARD (Alfredo). — Penicilinas : Estado actual del problema. (*La Medicina Colonial*, III, n° 3, 1^{er} mars 1944, 161-176).
- LEVADITI (C.). — La mycothérapie des infections microbiennes. (*Presse médicale*, n° 9, 6 mai 1944, p. 129-130).
- La thérapeutique des infections bactériennes et spirillaires par la pénicilline. (*Presse médicale*, n° 17, 18 novembre 1944, p. 269).
- LEVADITI (C.), PENAU, PERAULT et ERICKSEN. — *C. R. Soc. Biol.*, 137, 1943, p. 359-360.
- LEVADITI, PENAU, PERAULT, ERICKSEN et Mlle BENOIST. — *C. R. Soc. Biol.*, 1944, 138-139).
- LEVADITI et VAISMAN. — Traitement de la syphilis expérimentale et de la fièvre récurrente par la pénicilline. (*Ac. Médex.*, 31 octobre 1944).
- LEVENT. — La Pénicilline. (*Gazette des Hôpitaux*, 16, 1^{er} novembre 1944, p. 249).
- LYONS (C.). — Penicillin therapy of surgical infections in the U.S. Army a report. (*J. A. M. A.*, 123, 18 décembre 1943, p. 1007-1008).
- MAC GREGOR and LONG. — The use of penicillin pastilles in oral infections. A preliminary report. (*Brit. Med. J.*, 2, 1944, p. 686-689).
- MAHONEY (J.-F.). — *J. A. M. A.*, 126, 1944, p. 161).
- MAHONEY, ARNOLD and HARRIS. — Penicillin in syphilis. (*Science News Letter*, 44, 23 octobre 1943, p. 259).
- MAHONEY, ARNOLD, STERNER, HARRIS and ZWALLY. — Penicillin treatment of early syphilis. (*J. A. M. A.*, 126, 1944, p. 63-67).
- MARTIN (René). — La Pénicilline et ses applications thérapeutiques. (Conférence du 28 octobre 1944 — *Société de Médecine de Paris*).

- MARTIN (René) et REBOUL — Staphylococcie de la face à point de départ nasal traitée et guérie par des injections locales de pénicilline associées à un traitement sulfamidé. (*Société Méd. Hôp. Paris*, 12 mai 1944).
- MARTIN (René) et SUREAU. — La Pénicilline et ses applications thérapeutiques. (*Paris Médical*, 10 juin 1944).
- MARTIN (René), SUREAU (B.), BERROD (J.). — Septicémie à streptocoques hémolytiques guérie par la pénicilline. (*Société méd. Hôp. Paris*, janvier 45).
- MEYER (K.), CHAFFEE (E.), HOBBY (G.-L.), DAWSON (M.-H.), SCHWENK (E.) and FLEISCHER (G.). — On penicillin. (Séance 96. — 3 juillet 42, p. 20-21).
- MEYER (K.), HOBBY (G.-L.) and CHAFFEE (E.). — On esters of penicillin. (*Sciences* 97 — février 43, p. 205-206) .
- MOREAU (P.) et OUARY (G.). — Observations de traitement des ulcères phagédéniques par la pénicilline. (*Société Path. Exot.*, 10 janvier 1945).
- NITTI. — La pénicilline. (*Le Progrès Médical*, I, 10, 10 janvier 1944).
- La pénicilline. (*Le médecin français*, 1944).
- NITTI, CONGE (M.) et Mlle KAUFFMANN. — Traitement de Sodoku expérimental du cobaye par de faibles doses de pénicilline. (*Soc. microbiol. de langue franç.*, déc. 44).
- NITTI-FOSSAERT et FAGUET. — Recherches sur l'activité antistaphylococcique et le mode d'action de la pénicilline. (*Annales de l'Institut Pasteur*, 70, mars-avril 1944, p. 80 à 85).
- RAMMELKAMP. — *War Medicine*, 2, 1942, p. 830).
- RAMMELKAMP et KEEFER. — The absorption, excretion and nocivity of penicillin administred by intrathecal injection. (*Amer. J. Med. Sc.*, 205, 1943, p. 342).
- The absorption, excretion and distribution of penicillin. (*J. Clin. Invest.*, 22, 1943, p. 425 à 437).
- RAMMELKAMP et MAXON. — Resistance of staphylococcus aureus to

- the action of penicillin. (*Roc. Soc. exp. biolo. N. Y.*, 51, 1942, p. 386 à 389).
- RAVINA. — La production industrielle de la pénicilline. (*Presse médicale*, nov. 44).
- REID. — Some propertis of a bacterial inhibitory substance produced by a mould. (*J. Bact.*, 29, 1935, p. 215).
- ROBERTS (C.-O.) and MURPHY (D.). — Penicillin agar. (*Irish J. Med. Sc.*, juillet 1944, p. 225).
- ROBINSON (G.-H.) and WALLACE (J.-E.). — An inoculated penicillin dressing. (*Science* 98. 1943, p. 329 et 330).
- SANDERCOTT (R.-M.). — *Mon. Bull. Inst. Med. lab. techn.* Juillet 1944, p. 56.
- WILLIAMS (R.-C.) et NICHOLS (D.-R.). — Spreading osteomyelites of the frontal bone treated with penicilline. (*Proc. Mayo. Clin.*, 18, 1943, p. 467).
- WRIGHT (A.-E.). — New principles in therapeutic inoculation. (*Lancet* 1 — 1923, p. 365-372).
-

TABLE DES MATIERES

	PAGES
AVANT-PROPOS	15
INTRODUCTION	17
PREMIERE PARTIE : LA SUBSTANCE	
CHAPITRE I. — Découverte de la Pénicilline	19
CHAPITRE II. — Production	23
CHAPITRE III. — Extraction	28
CHAPITRE IV. — Chimie et propriétés .../.....	31
CHAPITRE V. — Absorption et excrétion	35
CHAPITRE VI. — Dosage de la pénicilline	38
CHAPITRE VII. — Action « in vitro » et « in vivo »	45
Pénicillo-résistance	54
CHAPITRE VIII. — Mode d'action	56
CHAPITRE IX. — Pénicilline et sulfamides	58
DEUXIEME PARTIE : CLINIQUE	
CHAPITRE I. — Principes thérapeutiques	63
1°) Les différentes préparations pharmaceutiques	64
2°) Réglementation pharmaceutique	69
3°) Bases de l'emploi de la pénicilline	69
4°) Mode d'administration	71
CHAPITRE II. — Pénicilline et staphylococcies	75
1°) Dans les furoncles et anthrax	75

2°) Dans l'ostéomyélite	87
3°) Dans les autres affections à staphylocoques	93
CHAPITRE III. — Pénicilline et streptococques	96
CHAPITRE IV. — Pénicilline et pneumococques	103
CHAPITRE V. — Pénicilline et infections intra-craniennes . .	105
(dans les diverses sortes de méningites)	108
CHAPITRE VI. — Pénicilline et chirurgie (Blessures)	124
CHAPITRE VII. — Pénicilline et maladies vénériennes	146
CHAPITRE VIII. — La pénicilline dans d'autres affections et dans certaines spécialités	159
APPENDICE : quelques parents de la pénicilline	165
CONCLUSIONS	169
BIBLIOGRAPHIE	173